TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

A. RICHAUD



PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1921

GRADES UNIVERSITAIRES

Pharmacien de 1re Classe.	26 juillet 1892.
Licencié ès Siences naturelles	29 juillet 1893
Docteur en Médecine	12 juillet 1898.
Docteur ès Sciences naturelles	27 juin 1900.
Agrégé de la Faculté de Médecine (Section de Pharmacologie et Matière Médicale)	13 juillet 1901.

FONCTIONS DANS L'UNIVERSITÉ

Préparateur des Travaux pratiques de Micrographie à l'École Supérieure de Pharmacie de Paris, 1894 à 1898.
Préparateur du Cours de Bactériologie (Pr Radais), 1896-1898.
Agrégé de la Faculté de Médecine, 1901.
Chef des Travaux pratiques de Pharmacologie, 1919.

FONCTIONS HORS DE L'UNIVERSITÉ

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris, 1891 à 1896.
Pharmacien des Hôpitaux de Paris, 1897.
Auditeur au Conseil supérieur d'Hygiène publique de France, depuis 1907.

Collaborateur au *Journal de Pharmacie et de Chimie*, depuis 1909.
Membre de la Commission permanente du Codex, 1912.
Membre de la Commission pour l'étude des mesures destinées à protéger les eaux non domaniales contre la pollution (Instituée par Décret du 28 mars 1907).

FONCTIONS PENDANT LA GUERRE

Médecin-major de 1re Classe, Médecin chef de l'Ambulance 6/8, du 2 août 1914 au 15 janvier 1919.

SOCIÉTÉS SAVANTES ET CONGRÈS

Membre de la Société Chimique, 1898.
Membre de la Société de Pharmacie, 1904.
Membre de la Société de Thérapeutique, 1905.
Membre de la Société de Chimie Biologique. 1919 (membre du Conseil, 1920).
Membre fondateur de la Société des amis de la Faculté de Médecine de l'Université de Paris.
Délégué du Ministère de l'Instruction Publique au 14e congrès international de Médecine à Madrid, 1907.
Délégué du Ministère de l'Intérieur au congrès international de Pharmacie à la Haye, 1913.

ENSEIGNEMENT

Conférences de Pharmacologie à la Faculté (sans interruption de 1901 à 1910, et en 1919).

Démonstrations pratiques de Pharmacologie au Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté (En collaboration et sous la direction du Professeur Carnot, 1912, 1913, 1914).

Installation des Travaux pratiques de Pharmacologie, sous la direction du Professeur Pouchet, 1919.

Conférences et Travaux pratiques de Pharmacologie, 1920 et 1921.

RÉCOMPENSES UNIVERSITAIRES ET HOSPITALIÈRES

Bourses d'étude à l'École supérieure de Pharmacie de Paris : concours de 1890, 1891, 1892.

Lauréat des Hôpitaux de Paris (concours des Prix de l'Internat) :

1892. 2e Division : 1er Prix, Médaille d'argent.

1894. 1re Division : 2e Prix. Médaille d'argent.

1895. 1re Division : 1er Prix, Médaille d'or et Bourse de Voyage.

1896. Médaille de bronze de l'Assistance Publique.

1898. Lauréat de la Faculté de Médecine (Prix des Thèses, Médaille de Bronze).

DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Officier d'Académie, 13 juillet 1908.
Officier de l'Instruction Publique, 8 août 1913.
Chevalier du Mérite Agricole, 4 février 1914.
Médaille d'Honneur du Ministère de l'Intérieur (Épidémies), 1914.
Citation à l'Ordre du Service de Santé du 8ᵉ Corps d'Armée (Ordre général n° 5, du 16 octobre 1915, Croix de Guerre).
Chevalier de la Légion d'Honneur et Croix de Guerre avec palme (Citation ordre n° 2412 D du G. Q. G., et *Journal Officiel* du 9 mars 1916).
Médaille d'Honneur du Ministère de l'Intérieur (Hygiène Publique), 1920.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INTRODUCTION

Toute ma vie scientifique, tous mes efforts, ont été, depuis plus de vingt ans, avant tout, orientés vers la Pharmacologie et la Matière Médicale. Je n'ai pas oublié, cependant, qu'ayant le très grand honneur d'appartenir à un corps hospitalier tel que celui des Pharmaciens des hôpitaux, je me devais, et je lui devais de suivre dans toute la mesure possible ses traditions scientifiques, en cherchant à utiliser au profit des recherches de Chimie physiologique ou pathologique, les magnifiques ressources que la clinique peut mettre à la disposition de nos laboratoires.

Enfin j'ai pensé que le double lien qui rattachait ma vie scientifique d'une part à la Chimie, d'autre part à la Médecine, me faisait plus qu'à tout autre le devoir de consacrer une partie de mon activité à l'étude des nombreuses questions d'hygiène dont la solution relève à la fois des Sciences chimiques et des Sciences médicales. Au surplus les temps sont révolus où l'homme de science pouvait s'enfermer dans sa tour d'ivoire et demeurer indifférent aux choses du dehors. La science du xxe siècle ne doit plus être une science purement spéculative, et les savants d'aujourd'hui, médecins ou hommes de laboratoire doivent, de plus en plus, fût-ce même, parfois, au détriment de quelque autre forme de leur activité, participer à la vie sociale de leur pays et s'associer, ne fût-ce que pour le diriger, à l'effort splendide de tous ceux qui travaillent à l'amélioration des conditions d'existence de la collectivité.

Et c'est ainsi que mes travaux et publications se trouvent tout naturellement répartis en trois classes principales : *Travaux ou Publications de Pharmacologie et Matière Médicale, Travaux ou Publications de Chimie Physio-*

logique ou Pathologique, Travaux ou Publications relatifs à l'Hygiène. Les circonstances ont fait qu'une quatrième classe est venue s'ajouter aux précédentes : *Travaux de guerre.*

La guerre, en effet, est venue interrompre pendant près de cinq années, sinon ma tâche scientifique, du moins ma tâche universitaire, puisque j'ai eu l'honneur de diriger, du 2 août 1914 au 15 janvier 1919, une ambulance, la même ambulance, l'ambulance 6/8.

Il ne m'appartient pas de dire ici ce qu'a été cette ambulance, mais je manquerais à un devoir d'élémentaire reconnaissance si je ne disais que grâce à la bienveillance de Chefs tels que le médecin inspecteur Lemoine, le médecin inspecteur Boppe, le médecin principal Marotte, à leur nette et large compréhension des meilleures conditions de rendement des formations sanitaires dont ils avaient la direction et la responsabilité, j'ai pu conserver presque jusqu'à la fin des hostilités, la plupart de mes collaborateurs du début, parmi lesquels je veux citer E. Joltrain, dont l'inlassable activité et le dévouement furent légendaires, le professeur Petitjean, de Dijon, dont le grand sens clinique et la modestie faisaient l'admiration de tous, Paul Laurens dont l'habileté opératoire et la haute conscience professionnelle furent si appréciées. C'est grâce à de tels collaborateurs, à la continuité de leurs efforts, à leur abnégation en vue du bien commun, que l'ambulance 6/8 dut de pouvoir faire face, à la satisfaction de tous, Commandement, Service de Santé, et qui mieux est, malades et blessés, à toutes les difficultés — et elles furent souvent grandes, — qui se présentèrent dans les diverses situations où elle fut appelée à fonctionner, presque sans interruption, au cours de la longue guerre ; c'est grâce aussi à de pareils collaborateurs, à leur dévouement, à leur passion de la recherche, que l'ambulance 6/8 dut de devenir une sorte de petit foyer scientifique, et dut aussi la situation morale, peut-être un peu exceptionnelle, que ceux qui l'ont vue à l'œuvre veulent bien lui reconnaître.

J'ai dit que tous mes efforts, depuis plus de vingt ans, avaient été, avant tout, orientés vers la Pharmacologie. Dans ce domaine, sans jamais méconnaître, ainsi qu'on le verra dans la suite de cet Exposé, le haut intérêt des recherches de Pharmacodynamie proprement dites, qui sont indispensables au progrès scientifique, je me suis toujours souvenu, cependant, que la Faculté de Médecine étant, d'abord, une école professionnelle, le premier devoir de l'agrégé de la Chaire de Pharmacologie est de ne pas perdre de vue le côté purement pratique d'une science utile entre toutes aux médecins praticiens.

Ce sont des préoccupations de cet ordre qui m'ont dirigé dans beaucoup de mes recherches, de même que dans l'enseignement dont j'ai été chargé sans interruption de 1901 à 1910, et dont le livre que j'ai publié en 1908, livre qui

a connu un succès que la guerre elle-même n'a pas interrompu, a été comme l'aboutissant. Ce sont ces mêmes préoccupations qui m'ont inspiré dans l'organisation des travaux pratiques de pharmacologie devenus obligatoires de par le Décret du 11 janvier 1909 modifiant le régime des études médicales, et dont le professeur Pouchet a bien voulu me confier la charge.

On perd trop souvent de vue peut-être, en effet, la différence qui doit marquer l'enseignement magistral donné par le professeur et l'enseignement donné par l'agrégé. S'il n'y a qu'avantages, je crois, à ce que le premier expose à ses auditeurs quelques-unes des grandes questions d'ordre spéculatif ou doctrinal que soulève la science qu'il représente dans l'Université, il n'y aurait, me semble-t-il, que désavantages à ce que l'agrégé perdît de vue qu'il a devant lui des élèves qui ont des examens à passer, des élèves qui, pour la plupart, seront demain des praticiens, et dont il doit, avant tout, être le guide et l'instructeur.

Me sera-t-il permis d'ajouter que si j'en juge par le succès de mes modestes conférences et par le succès du livre dans lequel je les ai condensées, j'ai le droit de penser que les idées dont je me suis inspiré dans mon enseignement sont des idées justes, et que l'ardeur que j'ai mise à les servir n'a pas été tout à fait vaine.

J'ai dit précédemment que je diviserais mes travaux en plusieurs classes, suivant leur nature ou suivant les applications dont ils sont susceptibles. Il va sans dire que ces classes ne sont pas des compartiments étanches, car tels de ces travaux qui ont eu un point de départ chimique ou physiologique ont finalement abouti à un résultat pharmacologique. L'un des meilleurs exemples que j'en puisse donner est celui des recherches que j'ai entreprises avec E. Gley sur l'action de la gélatine sur la coagulation du sang.

Ces recherches, à point de départ purement physiologique, n'en ont pas moins abouti, en effet, à un résultat de pratique pharmacologique des plus importants, puisqu'elles nous ont conduits à étudier les conditions de stérilisation du sérum gélatiné et à montrer que, contrairement à l'opinion généralement admise jusqu'alors, ce sérum, lorsqu'on se plaçait dans les conditions que nous avons indiquées, pouvait parfaitement, sans perdre la propriété de se solidifier après refroidissement, être stérilisé à la température de 120°. A la suite de ce travail la Commission du Codex a fait siennes nos conclusions et adopté la formule et la technique que nous avons fait connaître pour la préparation et la stérilisation du sérum gélatiné, qui figure désormais dans le formulaire légal. Depuis lors on n'a plus signalé aucun de ces cas lamentables de tétanos consécutif à l'injection de sérum gélatiné, comme on avait eu trop souvent jusque-là l'occasion d'en déplorer.

Inversement, je pourrais citer tel ou tel autre de mes travaux qui, à point de départ purement pharmacologique, a abouti à des résultats plus spécialement chimiques ou physiologiques.

Aussi bien, il n'en saurait être autrement, car la Pharmacologie étant une des branches de la Biologie, le Pharmacologue, comme le Physiologiste, a droit de suite dans ses différents domaines, et l'essentiel est que son effort scientifique soit sans cesse orienté vers le progrès des sciences médicales.

Quoi qu'il en soit, dans les pages qui vont suivre je donnerai d'abord un aperçu général et chronologique de mes travaux, puis je les grouperai ainsi qu'il a été dit, et j'exposerai aussi brièvement que possible les résultats auxquels ils ont abouti.

I

APERÇU GÉNÉRAL ET CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX ET PUBLICATIONS[1]

1896. ***Analyse du suc gastrique chez un malade atteint de dystrophie papillaire et pigmentaire (acanthosis nigricans).*** (In *Th.* de P. Couillaud, Paris, 1896.)

Deux cas de sable intestinal et d'entérite muco-membraneuse. (En collab. avec Albert Mathieu, Médecin des Hôpitaux. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 22 mai 1896.)

1897. ***Collaboration au dictionnaire des altérations et falsifications des substances alimentaires,*** de Chevalier et Baudrimont, 7e édition publiée par L. Héret.

1898. ***L'eau bromoformée et son emploi en thérapeutique*** (En collab. avec Albert Mathieu. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.* 1898.)

Contribution à l'étude Chimique, Physiologique et Thérapeutique de l'Homocréosol. (*Th.* pour le Doctorat en Médecine, Paris, 1898.)

Considérations sur les rapports qui peuvent exister entre la constitution chimique de certains corps et leurs propriétés physiologiques. (*Revue internationale de Thérapeutique et de Pharmacologie*, 6e année, no 12, 17 décembre 1898.).

1899. ***Sur la recherche et le dosage du Bromoforme en toxicologie.*** (*J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. IX, p. 232.)

Sur l'absorption du Bromoforme par l'intestin. (In *Th.* Charpentier, Paris, 1899.)

1900. ***Sur quelques points relatifs à l'histoire physiologique de l'inuline chez les animaux.*** (*C. B. Soc. de Biologie*, t. LII, 5 mai 1900.)

1. Je dois dire ici que n'étant pas partisan, à tort ou à raison, de la fragmentation de certains travaux, les plus importants des Mémoires que j'ai publiés, et dont chacun aurait pu donner lieu à un grand nombre de *Notes*, n'ont en réalité fait l'objet soit d'aucune, soit d'une seule communication partielle. C'est ainsi que ma Thèse de Doctorat en Médecine n'a fait l'objet d'aucune communication préalable, que ma Thèse de Doctorat ès sciences n'a fait l'objet que d'une seule communication antérieure, à la Société de Biologie, que mon Mémoire sur le Titrage physiologique des tonicardiaques n'a donné lieu à aucune communication antérieure, et que mon Mémoire sur la strophantine et l'ouabaïne n'a fait l'objet que d'une seule communication, à l'Académie des Sciences, sur un point très spécial.

Analyse d'un liquide de Kyste mésentérique. (En collab. avec R. Bonneau. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XI, p. 535.)

Recherches Physiologiques sur l'inulase et sur l'inuline. (*Th.* pour le Doctorat ès Sciences, Paris, 1900.)

1901. *Analyse de concrétions ossiformes trouvées dans la cavité d'un goitre kystique.* (En collab. avec R. Bonneau. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XIII, p. 266.)

1903. *Action de la gélatine décalcifiée sur la coagulation du sang.* (En collab. avec E. Gley. *C. R. Soc. de Biologie*, t. LV, 4 avril 1903.)

1904. *Les sels de calcium et la gélatine considérés comme agents de la coagulation du sang.* (En collab. avec E. Gley. *Pr. Méd.*, no 32, 20 avril 1904.)

Sur la stérilisation du sérum gélatiné. (En collab. avec E. Gley. *J. de Ph. et de Chir.*, 6e série, t. XIX, p. 185.)

De l'emploi du Cyanure et de l'Oxycyanure de mercure pour la désinfection des instruments de Chirurgie. (*J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XX, p. 97.)

1905. *La composition chimique des dents suivant la nature schisteuse ou calcaire du sol.* (In *Th.* Pol Nespoulous, Paris, 1905.)

1906. *Le rôle physiologique, pathologique et thérapeutique du chlorure de sodium.* (*J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XXIV, p. 205 et 259.)

1907. *Sur une réaction simple permettant de différencier les préparations à base de feuilles des préparations similaires à base de racines, de fleurs ou de semences* (En collab. avec Ch. Bidot. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XXVII, p. 278.)

1908. *Sur l'utilité qu'il peut y avoir à examiner les urines aux diverses périodes de la journée, principalement chez les enfants et chez les adolescents.* (En collab. avec Ch. Bidot. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XXVIII, p. 199.)

Publication de la première édition du Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. (Un vol. de 980 pages. *Collection des Précis Médicaux*, Masson et Cie éditeurs.)

1909. *Traduction espagnole de ce Précis,* par T. de la Gueva, avec préface du professeur Rodriguez, Madrid.

Sur une nouvelle réaction colorée des protosels de fer et sur quelques applications de cette réaction. (En collab. avec Ch. Bidot. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XXIX, p. 230.)

Chimisme intestinal des graisses alimentaires. (*Pr. Méd.*, no 102, 22 décembre 1909.)

1910. *La teneur en calcium du muscle cardiaque; recherches faites sur le cœur du lapin et sur celui du chien.* (En collab. avec E. Gley. *J. de Physiologie et de Pathologie générale*, no 5, septembre 1910.)

Établissements insalubres, dangereux ou incommodes : Hydrocarbures, classe-

ment, projet de revision[1] *du décret du 19 mai 1873.* (*Recueil des actes officiels de l'Hygiène Publique*, t. XL, p. 509.)

Enquête et étude sur le degré de pollution et les conditions d'épuration des eaux résiduaires de fabrication d'extraits tannants. (Septembre 1910. *Recueil des actes officiels du Ministère de l'Agriculture.*)

Établissements insalubres, dangereux ou incommodes : classement à attribuer à une usine pour la fabrication du sulfate d'ammoniaque, d'acides organiques et de sulfate de potasse. (*Recueil des actes officiels de l'Hyg. Publ.*, t. XLII, p. 550.)

1911. *Établissements insalubres, dangereux ou incommodes : acide arsénieux, classement.* (*Recueil des actes officiels de l'Hyg. Publ.*, t. XLI, p. 627.)

Emploi de l'acide sulfureux dans la vinification. (En collab. avec J. Ogier. *Annales des falsifications*, n° 30, avril 1911.)

Publication de la deuxième édition de mon Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie.

Le Nouveau Codex, son utilité pour le médecin. (*Paris Médical*, n° 49, 4 nov. 1911.)

1912. *Flacons destinés à contenir des moutardes et produits à base de vinaigre; capsules métalliques plombifères.* (*Recueil des actes officiels de l'Hyg. Publ.*, t. XLI, p. 560.)

Sur le capsulage des flacons destinés à contenir des produits alimentaires. (*Recueil des actes officiels de l'Hyg. Publ.*, t. XLII, 29 janvier 1912.)

Nouvelle étude sur le même sujet. (*Conseil Sup. d'Hyg. Publ.*, 29 novembre 1912.)

Enquête et rapport sur le fonctionnement de l'usine de Nesles (Somme), pour le traitement des vinasses de betteraves en vue de la récupération de sulfate d'ammoniaque, d'acides organiques et de sulfate de potasse. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, 25 novembre 1912.)

Salvarsan et eau distillée. (*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. V, p. 339.)

L'anaphylaxie. (*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. VI, 16 septembre et 1er octobre 1912.)

Recherche et fréquence de la glycosurie chez le vieillard, et en particulier chez le vieillard présentant des troubles respiratoires. (En collab. avec Gastaldi. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 25 novembre 1912.)

1913. *Les Parasiticides.* Leçons professées à la Faculté de Médecine et publiées par les *Archives de Parasitologie.* (Un fasc. de 133 pages. Asselin et Houzeau, éditeurs, Paris.)

1. La plupart des travaux ou rapports relatifs à des questions d'Hygiène et qui se trouvent mentionnés dans cet Exposé ont été insérés au Recueil des actes officiels de l'Hygiène Publique, t. XL, XLI, XLII. Quelques autres ont paru soit dans les *Annales des falsifications*, soit dans les *Annales d'Hygiène et de Médecine légale*, soit dans le *Recueil des actes officiels du Ministère de l'Agriculture.* Quelques-uns enfin, ceux présentés depuis la guerre, n'ont pas encore été publiés dans les Recueils officiels, dont l'impression, pour les raisons que l'on connaît, se trouve très retardée.

Reverdissage des épinards par le cuivre. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, 25 novembre 1913.)

Participation à la discussion relative au titrage physiologique des médicaments. (*C. R. des travaux du Congrès international de Pharmacie de la Haye*, 1913.)

Emploi de la naphtaline ; inconvénients qui peuvent en résulter. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, novembre 1913.)

Cardiographe à traction et à inscription horizontale. (En collab. avec C. Pezzi. *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXV, 12 juillet 1913.)

1914. *Emploi des bouchons et stilligouttes métalliques dans la confection des récipients destinés à contenir des produits hygiéniques.* (*Annales d'Hyg. Publ. et de Médecine légale*, juin 1914.)

Enquêtes sur les conditions d'Hygiène des stations balnéaires des départements du Var, du Gard, des Bouches-du-Rhône, de l'Hérault. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*)

Néosalvarsan et eau distillée. (En collab. avec Gastaldi. *Annales des maladies vénériennes*, avril 1914.)

Sur les mesures prophylactiques applicables à l'exbumation des corps des personnes décédées soit sur le territoire français, soit en pays étranger, en vue de leur transport en France, lorsque le décès est dû à une maladie transmissible[1] *ou contagieuse.* (*Annales d'Hyg. Publ. et de Méd. légale*, 4e série, t. XXI, mars 1914.)

Sur le titrage physiologique de quelques médicaments. (Lecture à l'Académie de Médecine, séance du 29 juillet 1914.)

Enquête sur la situation sanitaire de la commune de Saint-Jacques (Hautes-Alpes) et sur les mesures qu'il y aurait lieu de lui imposer en exécution des dispositions de l'article 9 de la loi du 15 février 1903. (*Cons. Sup. d'Hyg. Pub.*, juin 1914.)

Publication de la troisième édition de mon Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie.

Étude critique et expérimentale sur les méthodes dites de « Titrage physiologique » proposées pour la détermination de la « Valeur thérapeutique » de quelques drogues d'origine végétale, et notamment des drogues du groupe des toni-cardiaques. (Mémoires de 47 pages, avec 13 tracés cardiographiques. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.* Vol. XXIV, fasc. III et IV.)

1916. *A propos de 45 cas de méningite cérébro-spinale observés dans une ambulance du front.* (En collab. avec E. Joltrain. *Arch. de Méd. et de Pharm. milit.*, t. LXV, no 5, mars 1916.)

1917. *Enquêtes et rapports sur les conditions d'Hygiène des enfants assistés des communes des départements de la Meuse et de Meurthe-et-Moselle comprises dans le secteur occupé par la VIIIe armée.*

1. Au nom d'une Commission composée, sous la présidence du professeur Thoinot, de MM. Bordas, Grall, Ogier, Trousaint, Nattan-Larrier, Rolants, Paul Roux et Richaud, rapporteur.

Enquête et rapport sur l'épidémie de diphtérie de Liffol-le-Grand (Meuse) et sur les mesures prophylactiques à prendre en vue d'enrayer cette épidémie.

Enquête et rapport sur l'épidémie de diphtérie sévissant au Centre d'instruction des chasseurs d'Épinal, et sur les mesures prophylactiques à prendre en vue d'enrayer cette épidémie.

Enquêtes et rapports sur les conditions hygiéniques et l'état sanitaire des cantonnements d'un secteur en vue de l'établissement de camps pour l'armée américaine.

1918. *Les gaz irritants et la fonction rénale.* (Travail présenté à l'Académie de Médecine par le professeur Pouchet, séance du 30 avril 1918.)

1919. *Publication de la quatrième édition de mon Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie.*

Action de l'ouabaïne et de la strophantine sur la sécrétion salivaire, et mécanisme de cette action. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. LXIX, n° 23, 8 octobre 1919.)

1920. *Sur le polymorphisme des cristaux de cholestérine.* (*C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXXIII, n° 12, 27 mars 1920.)

Sérums salés et sérums sucrés, étude comparative. (*Paris Médical*, n° 29, 17 juillet 1920.)

La question du fer médicamenteux. (*Paris Médical*, n° 41, 9 octobre 1920.)

La Chimiothérapie. (*Presse Médicale*, n° 69, 4 septembre 1920.)

Rapport sur les modifications aux tableaux des substances vénéneuses demandées par la Commission du Codex. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, 6 février 1920 [1].)

Étude et rapport sur un procédé de vulcanisation pour la fabrication des tétines et sucettes. (En collab. avec M. Dimitri, *Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, 6 février 1920.)

Rapport sur la délivrance, en vue de la prophylaxie des maladies vénériennes, par les pharmaciens, sans ordonnance de médecin, d'une pommade au calomel au tiers. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, 5 mai 1920.)

Sur l'emploi des méthodes biologiques pour le titrage de quelques substances toxiques ou médicamenteuses. (*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. XXII, 1er octobre 1920.)

Sur la teneur en aconitine de quelques échantillons d'alcoolature de feuilles d'aconit. (*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. XXII, 1er janvier 1921.)

Sur l'inutilité et les dangers de maintenir au Codex l'alcoolature de feuilles d'aconit. (*Bull. de la Soc. de Thérap.* 4e série, t. XXV, n° 8, 10 novembre 1920.)

Des conditions à imposer pour la fabrication des cercueils destinés à l'exhumation et au transport des corps des militaires décédés pendant la guerre dans l'ancienne zone des opérations militaires. (En collab. avec M. Bordas. *Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, 11 octobre 1920.)

1. Au nom d'une Commission composée de M. le professeur Pouchet, président, et de MM. Gautier, Doyen de la Faculté de pharmacie, Imbert de la Tour, Jules Renault, Richaud, rapporteur.

Des conditions à imposer pour la fabrication des cercueils destinés à l'exhumation et au transport des corps des réfugiés décédés soit dans la zone des armées, soit dans le restant du territoire français. (En collab. avec M. Bordas. *Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, novembre 1920.)

Rapport sur un projet de loi portant modification de l'article 32 de la loi du 21 germinal; délivrance par les pharmaciens, sans ordonnance de médecin, de certaines préparations. (*Cons. Sup. d'Hyg., Publ.*, 2 novembre 1920[1].)

Modifications au décret du 14 septembre 1916 sur les substances vénéneuses. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, novembre 1920[2].)

De l'emploi de la glycérine dans la fabrication des liqueurs. (*Cons. Sup. d'Hyg. Publ.*, 2 novembre 1920[3].)

Membre et rapporteur de la Commission nommée par le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France pour l'examen et la réception des types de cercueils proposés au Ministère des Pensions pour l'exhumation et le transport des corps des soldats décédés au cours de la guerre dans l'ancienne zone des opérations militaires.

Participation à la Conférence Franco-Américaine chargée d'étudier les conditions du rapatriement aux États-Unis des corps des militaires américains inhumés dans l'ancienne zone des opérations.

Ouabaïne et Strophantine. Étude de Pharmacodynamie comparée. Mémoire de 41 pages avec 27 tracés cardiographiques. (*Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie.* Vol. XXV, fasc. III-IV.)

1921. ***Publication de la cinquième édition de mon Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie.***

Analyse d'une salive dans un cas de sialorrhée. (En collab. avec R. Clogne. *Soc. de Ch. Biol.*, 25 janvier 1921.)

De l'emploi du Fluorure ou du Citrate de sodium comme agents anticoagulants dans l'aspiration du dosage du sucre du sang. (En collab. avec R. Clogne. *Soc. de Ch. Biol.*, 25 janvier 1921.)

Les gaz irritants et la fonction rénale. (*Bull. de la Soc. de Ch. Biolog.*, n° 1, février 1921[4]).

1. Au nom d'une Commission composée de M. le professeur Pouchet, président, Gautier, Doyen de la Faculté de pharmacie, Imbart de la Tour, Jules Renault et Richaud, rapporteur.
2. Même Commission.
3. Commission composée de M. le professeur Pouchet, président et rapporteur, H. Labbé et Richaud.
4. Ce travail ayant été entièrement censuré au moment de sa présentation à l'Académie de médecine, j'ai cru opportun de le publier dans le *Bull. de la Soc. de Ch. Biolog.*, à la suite du travail du professeur Mayer qu'il me paraît utilement compléter sur certains points.

II

TRAVAUX DE PHARMACOLOGIE ET MATIÈRE MÉDICALE

Je diviserai mes travaux de Pharmacologie en deux groupes :

A. — Travaux de laboratoire.
B. — Travaux didactiques.

A. — TRAVAUX DE LABORATOIRE

L'eau bromoformée et ses emplois en thérapeutique. (En collab. avec Albert MATHIEU. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1898.)

Dans ce travail nous avons déterminé d'une façon plus précise qu'on ne l'avait fait jusqu'alors la solubilité du bromoforme dans l'eau, et établi que, sans être aussi grande que celle du chloroforme, cette solubilité était suffisante pour permettre l'obtention d'une eau bromoformée contenant une notable proportion de ce produit, et susceptible de rendre des services dans un assez grand nombre de circonstances.

Le bromoforme, avant notre travail, n'avait guère été utilisé, en effet, que dans le traitement de la coqueluche, dans le but de diminuer l'intensité et la durée des quintes. Nous avons montré qu'il était susceptible d'applications plus étendues, en faisant connaître que nous l'avions utilisé avec avantages dans un certain nombre d'autres circonstances, notamment dans le traitement des douleurs stomacales, des vomissements, en particulier des vomissements des tuberculeux, et que chez ces derniers il paraissait amener aussi la sédation des quintes de toux.

L'eau bromoformée figure aujourd'hui parmi les médicaments officinaux inscrits au Codex.

Contribution à l'étude Chimique, Physiologique et Thérapeutique de l'Homocréosol. (*Th.* pour le Doctorat en médecine, Paris, 1898[1].)

Je ne saurais mieux faire, afin d'indiquer le but que je m'étais proposé dans ce travail, que de rappeler les premières phrases de l'introduction dont je l'avais fait précéder :

« Les progrès incessants de la chimie et particulièrement les progrès réalisés dans l'ordre de l'analyse et de la synthèse organiques ont, dans ces dernières années, profondément retenti dans le domaine de la thérapeutique et de la physiologie.

« Des corps purs, de constitution nettement définie, tendent de plus en plus à remplacer les médicaments complexes des anciennes Pharmacopées.

« Il n'est pas douteux que, considérées à un point de vue tout à fait général, ces tendances de la thérapeutique moderne sont des plus louables et qu'elles méritent d'être encouragées.

« Aux notions souvent complexes que nous possédons sur l'action de tel ou tel médicament sur l'organisme, elles tendent en effet à substituer des données précises dont la connaissance est souvent un guide précieux pour le traitement d'une affection déterminée.

« Toutefois, l'évolution de la thérapeutique vers le but que nous venons d'indiquer est si rapide qu'on se prend parfois à craindre qu'elle ne le dépasse.

Nous assistons en effet, depuis quelques années, à un engouement vraiment inquiétant pour les corps qui sortent des laboratoires des chimistes : de là, cet encombrement où le véritable médecin, le praticien ne se reconnaît déjà plus.

« Faut-il pour cela regretter le mouvement que nous signalons et essayer de l'enrayer? Évidemment non : il faudrait seulement le diriger; il faudrait que ceux qui s'attachent à l'étude d'un corps nouveau fissent cette étude sans idée préconçue, sans se laisser guider par le désir, souvent trop vif de reconnaître à ce corps des propriétés thérapeutiques, avec, en un mot, le seul souci de la vérité scientifique. Certes, c'est faire œuvre utile que de doter la thérapeutique d'un médicament nouveau vraiment efficace; mais c'est faire œuvre utile aussi que de la débarrasser d'un médicament inefficace, et partant dangereux.

« C'est dans cet esprit que nous avons entrepris et poursuivi le présent travail, et le plan qui nous a servi de guide était le suivant :

« 1° Reprendre l'histoire chimique, encore incomplète, de certains corps entrant dans la composition de la créosote, et notamment celle de l'homocréosol ;

1. Ce travail n'ayant fait l'objet d'aucune note séparée, je devrai en donner une analyse un peu plus détaillée qu'il n'eut été nécessaire de le faire s'il avait fait l'objet de communications partielles sur l'un quelconque des points dont l'étude s'y trouve abordée.

« 2° Étudier la composition, encore mal connue, de la portion des goudrons de hêtre qui restent comme résidu après la préparation de la créosote, c'est-à-dire la portion de ces goudrons qui contient des produits passant à la distillation à une température supérieure à 220°;

« 3° Étudier avec soin le pouvoir bactéricide, l'équivalent toxique et les propriétés thérapeutiques de l'homocréosol;

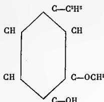
« 4° Comparer les résultats obtenus à ces différents points de vue avec ceux fournis par l'étude expérimentale du gaïacol et du créosol: essayer de conclure de cette comparaison à l'action propre de chacun de ces éléments dans l'action thérapeutique générale de la créosote, et peut être aussi à la préférence que, dans la pratique et suivant le but à atteindre, il conviendrait d'accorder à l'un ou l'autre de ces corps;

« 5° Enfin, étant données les relations chimiques étroites qui existent entre le gaïacol, le créosol et l'homocréosol, essayer de saisir le sens et la nature des modifications apportées dans la molécule du gaïacol par l'introduction successive dans cette molécule des groupements carbonés très simples qui la différencient de celle de ses deux homologues. »

I. ***Résumé des travaux qui ont servi à établir la composition chimique de la créosote.*** — L'homocréosol étant un des éléments qui entrent dans la composition du produit complexe qu'est la créosote, on n'aurait compris ni l'idée directrice de mon travail, ni son intérêt pharmacologique si je n'avais d'abord jalonné les grandes étapes qui ont marqué l'étude de la composition de la créosote, depuis les travaux de Reichenbach (1822) jusqu'à ceux de Béhal et Choay (1892). On sait, en effet, que ce sont ces derniers chimistes qui, en appliquant à l'analyse de la créosote la méthode de déméthylation indiquée par Zeisel, et en utilisant la propriété que possèdent les éthers monométhyliques de diphénols de donner avec les bases terreuses ou alcalino-terreuses des sels peu solubles dans l'eau et dans l'alcool méthylique, alors que les monophénols donnent au contraire dans ces conditions des sels généralement solubles, arrivèrent à fixer aussi rigoureusement qu'il est possible la composition qualitative et quantitative de la créosote. De tous les corps qui entrent dans sa composition le plus important paraissait être le gaïacol.

Déjà, cependant, Gilbert avait pu étudier le créosol et montrer qu'employé en badigeonnages il se montrait antipyrétique à la façon du gaïacol et que, de plus, il était moins toxique. L'étude de l'homocréosol s'imposait donc aussi de ce même point de vue, comme complément indispensable à l'histoire thérapeutique de la créosote.

Étude chimique de l'homocréosol et de certains de ses dérivés. — L'homocréosol est, en effet, un corps à la fois phénol et éther de phénol, qui dérive du gaïacol par substitution d'un atome d'hydrogène par un radical C^2H^5. On peut, sans tenir compte des doubles liaisons du noyau benzinique, le représenter par le schéma suivant :

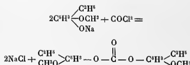


L'homocréosol ayant un point d'ébullition élevé (229°-230°), on devait s'attendre à ne le rencontrer qu'en faible quantité dans la créosote, mais, par contre, on pouvait espérer le rencontrer en beaucoup plus grande quantité dans les portions des huiles lourdes de hêtre qui passent à la distillation à une température supérieure à 220°.

La distillation et la rectification d'une quantité relativement considérable d'huiles lourdes défecteuses (60 à 80 p. 100 d'eau) dont je pus disposer alors, me prirent beaucoup de temps, et je dus renoncer à ce procédé d'extraction et m'adresser aux tourteaux strontianiques qui servent à la préparation du gaïacol.

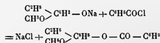
Le traitement de ces tourteaux est une opération laborieuse qui conduit d'abord à l'obtention d'un mélange de gaïacol, de créosol, d'homocréosol et d'une petite quantité de produits encore indéterminés, et l'on doit encore soumettre ce produit à toute une série de distillations fractionnées.

Après plusieurs essais comparatifs je me suis arrêté, pour l'obtention définitive de l'homocréosol aux portions qui, après rectification, passent à la distillation de 226° à 232°. Malheureusement, quand on en arrive là il ne reste plus beaucoup de produit. Quoi qu'il en soit on dissout cette portion dans la soude en excès et l'on fait passer un courant d'acide chloroxycarbonique jusqu'à précipitation de la majeure partie du produit. Les diphénols sont ainsi transformés en éthers carboniques. Avec l'homocréosol, par exemple, la réaction est la suivante :



Il s'agit ensuite de séparer le carbonate d'homocréosol du carbonate de créosol et des carbonates mixtes qui se sont formés en même temps. On utilise pour cela la faible solubilité du carbonate d'homocréosol dans l'éther.

Il suffit ensuite de faire une ou deux cristallisations dans l'alcool pour obtenir de magnifiques cristaux incolores fondant à 108°,5. Ce carbonate pur, saponifié, donne facilement de l'homocréosol pur sous la forme d'un liquide à peu près incolore, présentant une odeur de girofle, bouillant à 229°-230°. En possession d'homocréosol pur, j'ai songé à préparer plusieurs dérivés parmi lesquels, pour des raisons diverses, je n'ai retenu que le dérivé benzoylé, que j'ai obtenu en suivant la méthode indiquée par Baumann pour les alcools, c'est-à-dire en faisant réagir à froid sur le phénol dissous dans un léger excès de soude, et en présence d'une certaine quantité d'eau, le chlorure de benzoyle :



C'est un très beau corps cristallisé en lamelles nacrées fondant à la température de 59°.

II. ***Détermination du pouvoir antiseptique de l'homocréosol.*** — La détermination rigoureuse de la constante physiologique connue sous le nom d'équivalent antiseptique est une opération toujours délicate et, ainsi que je l'ai montré, il n'y a pas, pour une substance donnée, *un* équivalent antiseptique, mais bien *des* équivalents antiseptiques. En ce qui concerne l'homocréosol, dans une première série d'expériences, en quelque sorte préliminaires, et en me servant de deux milieux de culture ayant même composition au point de vue de leurs éléments nutritifs, mais préparés l'un avec de l'eau distillée pure, l'autre avec de l'eau distillée tenant en dissolution 1/1000° d'homocréosol pur, j'ai pu constater qu'une culture de bactéries banales, rencontrées dans

une eau analysée au laboratoire[1], ensemencée dans les bouillons additionnés d'homocréosol, ne se développait pas.

J'entrepris alors une deuxième série d'expériences, beaucoup plus variées, dans le but de déterminer la dose minima d'homocréosol nécessaire pour empêcher la germination de toute une série de microbes sporulés ou non.

De semblables expériences ne sauraient être résumées et je me bornerai à grouper dans un tableau les résultats observés au cours de ces recherches.

Tableau comparatif des principaux résultats obtenus dans les recherches relatives à la détermination du pouvoir antiseptique de l'Homocréosol.

DOSES D'ANTISEPTIQUE par kilog. de bouillon.	CHARBON	STAPHYLOCOQUE	PYOCYANIQUE	SUBTILIS	B. COLI	TYPHIQUE
0.750	Cultive.					
0.875	Ne cultive pas.					
1			Suppression de la fonction chromogène.		On observe un ralentissement dans le développement.	On observe un ralentissement dans le développement.
1.250		Cultive.		Cultive.		Cultive.
1.500		Ne cultive pas.		Ne cultive pas.	Cultive.	Ne cultive pas.
1.750			Ne cultive pas.		Ne cultive pas.	
2.000		Mort définitive.	Mort définitive.	Mort définitive.	Mort définitive.	Mort définitive.

III. ***Détermination de l'équivalent toxique de l'homocréosol.*** — Dans cette partie de mon travail j'ai d'abord fait un exposé critique des méthodes qui ont été proposées pour arriver à la détermination de la constante physiologique qu'on est convenu d'appeler l'équivalent toxique d'une substance.

Dans cet ordre d'idées, et dès cette époque, je soutenais déjà une opinion sur laquelle, avec beaucoup d'autres physiologistes d'ailleurs, je n'ai cessé

1. Ces expériences ont été faites au Laboratoire du Comité Consultatif d'hygiène publique de France dirigé par le professeur Pouchet.

d'insister depuis, à savoir que « deux animaux de même espèce, pris dans des conditions aussi identiques que possible, ne réagissent pas toujours identiquement au point de vue physiologique ».

Je n'insisterai pas sur des expériences qui, pas plus que les précédentes, ne sauraient être résumées, et j'ajouterai seulement qu'après avoir déterminé l'équivalent toxique de l'homocréosol, ou plus exactement *ses* équivalents toxiques suivant les différentes voies d'administration, j'ai fait connaître les phénomènes généraux qui accompagnent l'intoxication par cette substance et noté leur analogie avec ceux qui ont été observés par MM. Gilbert et Maurat dans l'intoxication par le gaïacol et le créosol.

IV. ***Détermination de la valeur thérapeutique de l'homocréosol.*** — Après avoir déterminé l'équivalent antiseptique et l'équivalent toxique d'une substance, il reste encore à établir sa valeur thérapeutique expérimentale. C'est là encore une notion que j'ai longuement discutée dans mon travail, car elle est d'importance capitale au point de vue pratique. En ce qui concerne l'homocréosol j'ai montré que la valeur thérapeutique expérimentale du naphtol β étant prise égale à 100, celle de l'homocréosol était égale à 184,5.

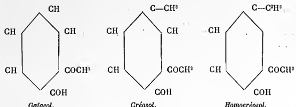
Mais la valeur thérapeutique expérimentale d'une substance n'est en somme, quoi qu'on en dise, qu'une donnée surtout théorique, et dont la clinique ne saurait se contenter.

Il restait donc à établir la valeur thérapeutique réelle de l'homocréosol et c'est dans ce but que j'ai entrepris toute une série d'expériences en vue de déterminer, d'abord, les conditions d'absorption de ce médicament par la peau. Connaissant ces conditions, j'ai étudié les effets consécutifs à cette absorption et établi que l'homocréosol avait une action antithermique comparable à celle du gaïacol et du créosol. Enfin j'ai étudié les conditions de son élimination et montré que l'homocréosol passant dans les urines sous la forme de dérivé sulfoconjugué on pouvait l'y retrouver en appliquant à sa recherche une méthode analogue à celles qui permettent de retrouver les différents phénols dans les urines.

Après divers essais je me suis arrêté, après l'avoir modifiée, à la méthode proposée par Saillet pour la recherche de la créosote. J'ai montré que ce qui agit dans l'acide nitrique employé par cet auteur, c'est l'acide nitreux qu'il contient, et j'ai dès lors proposé de remplacer l'acide nitrique par une solution de nitrite de soude qu'on fait agir en présence d'acide sulfurique.

V. ***Considérations sur les rapports qui peuvent exister entre la constitution chimique de certains corps et leurs propriétés physiologiques.*** — Le

gaïacol, le créosol et l'homocréosol présentent, les uns avec les autres, des relations chimiques étroites, simples, bien établies, que mettent bien en évidence les trois schémas ci-dessous :



Gaïacol. *Créosol.* *Homocréosol.*

Ces schémas nous montrent que les deux derniers de ces corps diffèrent du premier par l'introduction successive de un, puis de deux groupements CH^3 monovalents dans la molécule.

Dès lors, les questions suivantes se présentent naturellement à l'esprit. Quelles modifications l'introduction successive de ces deux groupements CH^3 apporte-t-elle dans les propriétés physiologiques de la molécule de gaïacol? Le coefficient antiseptique, l'équivalent toxique, la valeur thérapeutique de ce médicament s'en trouvent-ils augmentés ou affaiblis? Dans quelle proportion le sont-ils? Cette conception d'une relation possible de cause à effet entre la constitution chimique d'un corps et ses propriétés physiologiques est trop séduisante pour l'esprit pour être nouvelle, et elle dut s'imposer aux pharmacologistes le jour où Kékulé introduisit dans la science l'hypothèse si heureuse et si féconde de la structure hexagonale du benzène.

Quoi qu'il en soit, dans cette quatrième partie de mon travail j'ai fait un exposé des faits les plus connus touchant les relations déjà observées entre la constitution chimique de certains corps et leur action pharmacodynamique; mais j'ai montré en même temps que les données précises que nous possédions sur ce sujet étaient bien peu nombreuses encore, et qu'en vérité, une fois de plus, il apparaissait qu'il est plus aisé de concevoir une hypothèse que de la vérifier. Certes, en ce qui concerne l'homocréosol et ses homologues inférieurs il semble bien qu'on puisse admettre que l'intensité du pouvoir toxique est inversement proportionnel au nombre des groupements CH^3 qui entrent dans la molécule. Les expériences de MM. Gilbert et Maurat ont, en effet, montré que le créosol est moins toxique que le gaïacol, et je crois avoir, de mon côté, démontré que l'homocréosol est moins toxique que le créosol. Peut-être,

cependant, disais-je, ne faudrait-il pas se hâter de conclure que la diminution de la toxicité est, en l'espèce, le fait seul de l'accumulation des groupes CH^2 dans la molécule, car ce résultat est peut-être lié aussi à l'augmentation du poids moléculaire. Dans cette hypothèse l'influence du groupe CH^2 sur la diminution du pouvoir toxique d'une molécule quelconque ne serait pas une influence spécifique, mais tout simplement une influence pondérale.

Et je terminais mon travail par cette phrase d'un grand chimiste, dont j'ai chaque jour, depuis, mieux senti la haute sagesse : « La théorie a des mœurs faciles, mais l'expérience est de moins bonne composition. »

Sur la recherche et le dosage du bromoforme en toxicologie. (*Journal de pharmacie et de chimie*, 6e série, t. IX, p. 232. — *Nouveaux remèdes*, nº 14, 24 juillet 1899.)

A l'occasion de recherches de thérapeutique ou de pharmacologie qu'on trouvera exposées plus loin, j'avais dû me préoccuper du choix d'un procédé permettant la recherche et le dosage du bromoforme en présence de matières organiques. Comme tous les traités d'analyse ou de toxicologie sont muets sur cette question, j'ai cru utile de faire connaître les quelques recherches que j'ai été amené à faire dans ce sens. Le bromoforme est d'ailleurs, aujourd'hui, fréquemment employé en thérapeutique, non pas seulement dans le traitement de la coqueluche, mais encore pour combattre les crises douloureuses dans certaines affections de l'estomac; et bien que ce médicament puisse être administré à dose assez élevée, on a cependant signalé des accidents graves ou même mortels. Il n'est donc pas inutile de se préoccuper des moyens qui permettent de le doser en présence des matières organiques et d'être renseigné sur le degré de précision qu'ils comportent.

La théorie permet de prévoir pour la recherche et le dosage de ce corps un assez grand nombre de procédés, et son analogie avec le chloroforme et l'iodoforme fait tout de suite songer aux méthodes qui sont généralement utilisées pour la recherche et le dosage de ces derniers.

On sait que la méthode classique pour la recherche du chloroforme en toxicologie est celle de Perrin et Duroy, basée sur la décomposition du chloroforme sous l'influence de la chaleur rouge en chlore et en acide chlorhydrique qu'on reçoit dans une solution de nitrate d'argent.

De nombreux essais m'ont montré que cette méthode, excellente au point de vue qualitatif, est tout à fait imparfaite au point de vue quantitatif. Relativement satisfaisante quand il s'agit du dosage de quantités un peu élevées, elle devient tout à fait insuffisante quand on se trouve, comme c'est le cas général en toxicologie, en présence de minimes quantités du produit. J'ai pensé que

l'entraînement par la vapeur d'eau constituerait peut-être un moyen plus efficace de séparation.

En effet, j'ai vu que la majeure partie du bromoforme passe avec les premières portions de liquide entraîné.

Le bromoforme étant peu soluble dans l'eau, si la quantité est assez notable, il se rassemble au fond du récipient sous forme de gouttelettes huileuses qui ne tardent pas à se réunir. On pourrait à la rigueur décanter le liquide surnageant et obtenir le bromoforme en nature. Toutefois sa solubilité n'étant pas négligeable, il est préférable de le transformer dans le ballon même en un composé susceptible d'un dosage précis.

Dans ce but, j'ai comparé la valeur de différentes méthodes.

Parmi tous les procédés permettant théoriquement de transformer le bromoforme en bromure, je me suis arrêté à celui indiqué par Desgrez. On sait que Desgrez a montré que le bromoforme, comme le chloroforme, se décompose sous l'influence de la potasse aqueuse, à froid, en donnant comme produit principal, non plus de l'acide formique, mais les générateurs de ce corps, oxyde de carbone et eau, d'après l'équation :



$$CHBr^3 + 3KOH = 3KBr + CO + 2H^2O.$$

Avec le chloroforme, cette réaction s'effectue assez rapidement à froid ; elle est activée par la lumière solaire ou par une légère élévation de température. Avec le bromoforme, moins soluble, elle est beaucoup plus lente ; à froid elle est en quelque sorte interminable ; mais il suffit d'une très faible élévation de température pour la mettre en marche et la rendre complète dans un temps relativement court.

C'est sur cet ensemble d'observations que repose le procédé que j'ai proposé pour la recherche et le dosage du bromoforme en toxicologie.

Sur l'absorption du bromoforme par l'intestin. (In *Thèse*, Charpentier, Paris, 1899.)

Ce travail a été accompli à la demande de notre ami J. Renault, alors chef de clinique du professeur Grancher, à l'hôpital des Enfants-Malades. Il s'agissait de déterminer la quantité de bromoforme absorbé par les enfants atteints de coqueluche et soumis au traitement classique.

Le bromoforme était administré sous forme de potion émulsive (potion de Marfan) dont la formule est bien connue.

J'ai fait un grand nombre d'analyses de matières fécales d'enfants soumis au traitement, et c'est à propos de ces analyses que j'ai imaginé le procédé de recherche du bromoforme que j'ai décrit précédemment.

La quantité de bromoforme administré aux enfants variait entre 2 grammes et 2 g. 40 dans les vingt-quatre heures.

J'ai trouvé que dans ces conditions 90 à 96 p. 100 du médicament sont réellement absorbés.

J'ai également fait quelques recherches du même genre chez des adultes et je suis arrivé à des conclusions identiques, conclusions qui sont importantes à retenir au point de vue de la posologie du médicament.

Action de la gélatine décalcifiée sur la coagulation du sang. (En collab. avec E. Gley. *C. R. Soc. de Biolog.*, t. LV, 4 avril 1903.)

Depuis que Dastre et Floresco ont montré l'action anticoagulante de la gélatine sur le sang. et depuis que, à l'instigation de P. Carnot, cette propriété a donné lieu à de nombreuses applications cliniques, la question s'est posée de savoir par quel mécanisme la gélatine agit ainsi.

L. Camus et E. Gley avaient déjà vu que la propriété coagulante est liée à la fonction acide de ce corps. Mais la gélatine contient en outre une substance dont l'action sur la coagulation est bien connue, c'est le calcium. Or, nous avons montré, confirmant en cela les analyses de Zibell, que les gélatines dites pures, du commerce, contiennent toujours de la chaux et qu'elles en contiennent des proportions qui, exprimées en chlorure de calcium cristallisé, vont de 1,9 à 5,6.

La question se posait donc de savoir quelle serait, sur la coagulabilité du sang, l'influence de la gélatine préalablement privée de chaux par une dialyse prolongée.

Les sérums gélatinés étaient injectés dans une veine tibiale sur des animaux chloralosés et le sang d'une artère était recueilli avec toutes les précautions d'usage dans des tubes *stérilisés*, au moyen d'une canule en verre *stérilisée*, *retirée du vaisseau après chaque saignée*, *nettoyée puis flambée*..

Nos expériences ont porté successivement sur des gélatines simplement décalcifiées. puis sur des gélatines décalcifiées et neutralisées, et nous sommes arrivés à cette conclusion que l'action coagulante de la gélatine ne paraît pas appartenir en propre à cette substance, mais qu'elle est toute d'emprunt et due à la fonction acide de la substance elle-même et au calcium qu'elle contient toujours.

ur la stérilisation du sérum gélatiné. (En collab. avec E. Gley. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XIX, p. 185, 3 février 1904.)

Que la propriété coagulante de la gélatine soit une propriété essentielle ou qu'elle soit une propriété secondaire due à la fois à sa fonction chimique et au calcium qu'elle renferme, il n'en demeurait pas moins que cette substance est couramment employée en thérapeutique sous la forme de sérum gélatiné et administrée en injections. Or, la gélatine du fait même de son origine et de son mode de préparation, est toujours souillée par de nombreux microorganismes, parmi lesquels on a souvent rencontré le bacille du tétanos. Aussi bien, au début de l'emploi du sérum gélatiné comme hémostatique ou coagulant du sang, on a eu à déplorer de nombreux cas de tétanos consécutifs à l'injection de ce sérum. Il importait donc de rechercher si ce sérum pouvait être stérilisé dans des conditions qui soient susceptibles d'offrir toute sécurité au point de vue de la destruction des germes qui le souillent communément.

E. Rousseau, en 1903, avait avancé que pour stériliser une gélatine à 120° sans lui retirer la propriété de se solidifier par le refroidissement, il fallait la priver de ses sels calcaires jusqu'à ce qu'elle ne contienne plus, comme résidu fixe, que 10 à 12 p. 1000 d'oxyde de calcium.

Étant donnée l'importance pratique capitale de cette question, nous avons repris l'étude des conditions de stérilisation des sérums gélatinés, préparés les uns avec de la gélatine calcique, les autres avec de la gélatine décalcifiée, et montré que, contrairement à l'opinion admise, on pouvait parfaitement chauffer à 120°, à l'autoclave, la gélatine même non décalcifiée, sans lui faire perdre la propriété de se prendre en gelée par le refroidissement.

Comme conclusion à ces recherches nous avons fixé les règles de la préparation et de stérilisation du sérum gélatiné destiné aux usages thérapeutiques; ces règles ont été adoptées par la Commission du Codex de 1908. Le sérum gélatiné figure désormais dans le formulaire légal, et depuis cette époque on n'a plus signalé aucun cas de tétanos consécutif à l'emploi d'un pareil sérum.

Les sels de calcium et la gélatine considérés comme agents de la coagulation du sang. (En collab. avec E Gley. *Pr. méd.*, 20 avril 1904.)

Dans le courant de l'année 1903 l'attention des médecins avait été à plusieurs reprises attirée sur la question de l'emploi des solutions salées de gélatine en thérapeutique. A quelques semaines d'intervalle, Chauffard et

Dieulafoy avaient fait connaître à l'Académie de Médecine les cas de tétanos observés à la suite de l'emploi de ces sérums; Marcel Labbé et Froin avaient publié le résultat de quelques recherches cliniques, et nous-mêmes, dès le mois d'avril de la même année, avions communiqué à la Société de Biologie le résultat des expériences que nous avions entreprises chez les animaux sur la nature de l'action coagulante de la gélatine.

En présence des résultats de nos premières recherches, nous avons voulu reprendre expérimentalement l'étude des sels de chaux considérés comme agents coagulants du sang. Ces nouvelles recherches ne nous ayant pas conduits à admettre comme absolument constante cette action des sels de chaux, nous avons repris l'étude de la gélatine commerciale, et au point de vue de sa composition chimique, et au point de vue de son pouvoir coagulant dans différentes conditions pouvant se présenter dans la pratique thérapeutique.

Cette étude faite en s'entourant de toutes les précautions dont E. Gley, avec L. Camus, avait depuis longtemps déjà montré toute l'importance, nous a amenés à constater que non seulement la gélatine, même calcique, ne possède pas *toujours* de propriétés coagulantes, mais qu'elle peut, dans certaines conditions, *retarder* la coagulation du sang, voire rendre ce liquide incoagulable, *à la manière des albumoses*. Il importait donc de rechercher expérimentalement l'explication de tous ces faits.

Dans une première série de recherches nous avons donc repris l'étude de l'action des sels de chaux sur la coagulation et avons été amenés tout d'abord à l'observation d'un phénomène qui paraît au premier abord un peu paradoxal, mais qui en réalité est tout à fait d'accord avec les connaissances que les physiologistes ont acquises sur la nature particulière de l'influence exercée par ces sels dans plusieurs actions biologiques comparables à la coagulation du sang. Ce phénomène qui consiste dans ce fait, que de petites doses de sels de chaux paraissent hâter la coagulation du sang, tandis que des doses élevées restent sans action, est d'ailleurs conforme au fait déjà observé par R. M. Horne dès 1896, à savoir que *in vitro* les doses fortes de chlorure de calcium retardent la coagulation.

Si l'on transporte cette notion dans le domaine de la Thérapeutique on voit que, dans tous les cas, il conviendra de n'administrer que de faibles doses de composés calciques, et l'on comprend ainsi les raisons de l'inconstance des résultats obtenus, de même que l'inconstance de l'action coagulante de la gélatine.

Après avoir repris l'étude de l'action des sels de chaux sur la coagulation, nous avons étudié de plus près que nous ne l'avions fait jusqu'alors la composition chimique de la gélatine et montré, tant à l'aide de réactions chimiques

que de réactions physiologiques, que ce produit renferme toujours des proportions variables d'albumoses (gélatoses). C'est vraisemblablement la présence de ces gélatoses en proportions variables dans les gélatines qui communique à ces produits des propriétés variables, et qui explique que certains d'entre eux non seulement n'accélèrent pas la coagulation du sang, mais au contraire la retardent et la puissent même empêcher.

Ce travail était en somme comme une sorte de synthèse de l'ensemble des faits que nous avions eu l'occasion d'observer au cours de notre étude sur la gélatine. On voit par l'exposé très condensé que je viens d'en faire, comment, par quelle suite de nombreuses et laborieuses recherches, nous avons été conduits à la conception des causes qui conditionnent le pouvoir coagulant ou le pouvoir anticoagulant des gélatines commerciales.

De l'emploi du cyanure et de l'oxycyanure de mercure pour la désinfection des instruments de chirurgie. (*J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XX, 1er août 1904.)

L'oxycyanure de mercure a été introduit en chirurgie, à titre d'antiseptique et de désinfectant, par Chibret, de Clermont-Ferrand.

D'après Chibret, ce composé est beaucoup moins irritant pour les tissus que le sublimé et, de plus, ses solutions présentent l'avantage de ne pas se décomposer au contact des métaux tels que l'or, l'argent, l'acier, le nickel, de telle sorte que, au point de vue spécial de la désinfection des instruments, l'oxycyanure constituerait un agent précieux. Aussi, depuis les travaux de Chibret et les communications ultérieures de Monod et Macaigne, ce composé était-il souvent employé, ou plutôt, demandé, dans les services de chirurgie de nos hôpitaux.

A plusieurs reprises, cependant, les chimistes (Vincent, Richard) avaient appelé l'attention sur la variabilité de composition des produits désignés dans le commerce sous le nom d'oxycyanure de mercure, et il est démontré aujourd'hui, que si l'oxycyanure de mercure est bien une entité chimique réelle, il n'en demeure pas moins que la plupart des échantillons d'oxycyanure commerciaux qu'on a l'occasion d'examiner sont constitués soit par du cyanure, soit par des mélanges en proportions variables de cyanure et d'oxyde de mercure. Il en résulte que les chirurgiens ont souvent, pour ne pas dire toujours, employé du cyanure de mercure aux lieu et place de l'oxycyanure qu'ils croyaient employer; et comme ils ne se sont pas aperçus de la substitution, on pouvait, *a priori*, penser que les propriétés physiologiques de ces deux composés mercuriels sont très voisines, sinon identiques.

J'ai pensé, cependant, qu'il y avait intérêt à être fixé d'une manière plus rigoureuse sur ce fait, et c'est dans ce but que j'ai étudié comparativement, et en me plaçant dans les conditions les plus variées, les propriétés antiseptiques et le pouvoir toxique du cyanure de mercure et du véritable oxycyanure.

La conclusion qui se dégage de l'ensemble de mes expériences c'est que l'on peut, indifféremment, employer le cyanure ou l'oxycyanure de mercure pour la désinfection des instruments, mais que, pour toute une série de raisons de divers ordres et que j'expose dans mon travail, il y a lieu de donner la préférence au cyanure de mercure.

Sur une réaction simple permettant de différencier les préparations à base de feuilles des préparations à base de racines, de fleurs ou de semences. (En collab. avec Ch. Bidot. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XXVII, 16 mars 1908.)

Les différentes parties d'une même drogue végétale sont souvent utilisées en thérapeutique et s'emploient sous des formes pharmaceutiques analogues mais dont l'activité et les effets ne sont pas toujours identiques. On sait par exemple qu'il existe au Codex une teinture de feuilles et une teinture de racines d'aconit, une alcoolature de feuilles et une alcoolature de racines d'aconit, un extrait de feuilles et un extrait de racines d'aconit[1]. Beaucoup d'autres plantes nous fourniraient des exemples analogues.

Bien que les différentes préparations d'une même plante n'aient pas toujours un aspect extérieur identique, il est ordinairement difficile, sinon impossible, de distinguer à première vue ces différentes préparations les unes des autres et il y a évidemment le plus grand intérêt à posséder une réaction simple permettant de faire cette diagnose.

Nous avons pu trouver une semblable réaction, et d'autant plus précieuse qu'elle permet d'opérer sur de très faibles quantités de produit : quelques *gouttes* d'une teinture, d'une alcoolature, d'une infusion ou d'une macération, une *trace* d'extrait, suffisent pour un essai. Elle repose sur l'action des alcalis sur la matière colorante des feuilles ou, plus exactement sur l'un des pigments qui proviennent du dédoublement de la chlorophylle sous diverses influences et notamment sous l'influence de la dessiccation.

Pour déterminer, par exemple, si une teinture quelconque est à base de feuilles ou de racines, il suffit d'introduire dans un tube à essais V ou VI gouttes de la teinture, qu'on étend d'une quantité d'eau distillée suffisante pour obtenir

1. Depuis la publication de ce travail, la teinture de feuilles, l'alcoolature de racines et l'extrait de feuilles d'aconit ont disparu du Codex.

un liquide à peu près incolore ; au liquide ainsi obtenu on ajoute quelques gouttes d'ammoniaque. Aussitôt, si la teinture examinée est à base de feuilles, on voit se former à la surface du liquide un anneau jaune verdâtre, et si l'on renverse le tube, le liquide tout entier prend cette coloration.

Rien de semblable ne se produit avec la teinture, et d'une manière générale, avec les préparations à base de racines ou de semences. On comprend tout l'intérêt de cette réaction et les applications dont elle peut être susceptible, non seulement en pharmacologie, mais aussi, éventuellement, en toxicologie.

Cardiographe à traction et à inscription horizontale. (En collab. avec C. Pezzi. *C. R. de la Soc. de Biolog.*, t. LXXV, p. 51, 12 juillet 1913.)

Pour l'inscription des contractions cardiaques de la grenouille, deux méthodes sont en présence : l'une utilisée surtout à l'étranger et connue sous le nom de méthode de la suspension (Engelmann), l'autre, généralement utilisée en

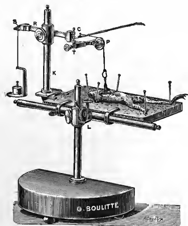


Fig. I. — Cardiographe à traction et à inscription horizontale.

France, consiste dans l'emploi d'un petit appareil connu sous le nom de pince cardiaque de Marcy.

Au cours de nos recherches individuelles de physiologie ou de pharmacodynamie, nous avions eu bien souvent C. Pezzi et moi l'occasion de constater les inconvénients que présente cet appareil : facilité avec laquelle le cœur s'échappe des cuillerons, inscription, non seulement des modifications de *force* du cœur, mais aussi des modifications de *volume*, d'où amplification du tracé pouvant en imposer pour une action toni-cardiaque en réalité inexistante.

Ces considérations nous ont amenés à étudier un appareil qui, tout en permettant de conserver la méthode de la suspension, par laquelle on a exclusivement les modifications de force du cœur, serait pourvu d'un dispositif permettant l'inscription horizontale qui présente des avantages incontestables. Il nous suffira de reproduire ici le modèle de cet appareil.

Neosalvarsan et eau distillée. (En collab. avec Gastaldi. *Annales des maladies vénériennes*, avril 1914.)

Le nombre des accidents légers ou graves observés à la suite de l'emploi de préparations arsenicales organiques telles que le 606 ou le 914 est considérable. La plupart des cliniciens, avec raison suivant nous, attribuent purement et simplement ces accidents soit à la toxicité propre de certains produits, soit à une sensibilité particulière des sujets à l'égard de ces médicaments; mais d'autres médecins ont attribué ces accidents à l'emploi, comme dissolvant des composés arsenicaux, d'eau distillée ancienne, cette eau pouvant renfermer des cadavres de bactéries capables d'augmenter le pouvoir organotrope du médicament au détriment de son pouvoir parasitotrope[1].

Plus récemment plusieurs cliniciens ayant eu l'occasion d'observer, à la suite d'injections de 914, des accidents d'une allure un peu spéciale, avaient cru pouvoir mettre ces accidents sur le compte du plomb renfermé dans le verre des appareils distillatoires, plomb qui serait dissous par l'eau au cours de l'opération de la distillation. Étant donnée la très grande importance théorique et pratique de la question ainsi soulevée, et la nécessité d'éliminer une fois pour toutes de cette question le facteur plomb comme cause étiologique des accidents observés, nous avons cherché à faire la preuve directe que le plomb n'intervient dans aucune mesure dans la production de ces accidents. M. le Dr Sicard avait bien voulu nous confier l'appareil réputé plombifère

1. L'un de nous avait déjà eu l'occasion de faire remarquer que les arguments invoqués par les auteurs allemands pour établir une relation de cause à effet entre les phénomènes secondaires fâcheux que l'on observe à la suite des injections de salvarsan et la présence des cadavres de bactéries dans l'eau distillée ont tout juste la valeur d'hypothèses. (A. Richaud, Salvarsan et eau distillée. *J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. V, 16 avril 1912.)

dont on se servait habituellement dans son service pour l'obtention de l'eau distillée fraîche destinée à la préparation des solutions de salvarsan et c'est avec cet appareil même que nous avons fait toute une série de recherches dont les résultats sont de nature à rassurer complètement tous les cliniciens, en ce qui concerne le rôle étiologique du plomb dans la production des accidents qui peuvent survenir à l'occasion de l'administration des composés arsenicaux organiques.

Étude critique et expérimentale sur les méthodes dites de « Tritrage Physiologique » proposée pour la détermination de la « Valeur thérapeutique » de quelques drogues végétales et notamment des drogues du groupe des toni-cardiaques. (*Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, vol. XXIV, fasc. III et IV. Un mémoire de 48 pages, avec 13 fig. dans le texte, Gand, 1914 [1].)

I

On sait depuis longtemps que si la composition chimique qualitative d'un végétal déterminé demeure fixe quelles que soient les conditions de milieu dans lesquelles il se développe, il n'en est pas de même de sa composition chimique quantitative qui, elle, au contraire, peut se trouver influencée par de nombreuses conditions.

L'exemple en quelque sorte classique de la variabilité de la composition chimique quantitative des végétaux sous l'influence de condition diverses est la digitale. La teneur de cette plante en principes actifs varie, en effet, suivant qu'il s'agit de la plante cultivée ou de la plante sauvage et, pour l'une comme pour l'autre, suivant la nature du terrain ou son aire géographique.

Ce que je viens de dire de la digitale pourrait être étendu à toute une série d'autres drogues végétales à principes actifs de nature alcaloïdique ou glucosidique, et l'on aperçoit ainsi immédiatement, à la fois les inconvénients de ce fait d'ordre général, et les avantages qu'il y aurait à n'accepter sur le marché de la droguerie, et par conséquent à ne laisser pénétrer dans les officines des pharmaciens, que des plantes d'activité constante, ou tout au moins d'un titre alcaloïdique ou glucosidique parfaitement déterminé. Or, l'analyse chimique ne permettant pas, dans beaucoup de cas, d'arriver à ce résultat, quelques pharmacologistes se sont demandé s'il ne serait pas possible de déterminer la

1. Le manuscrit de ce mémoire fut envoyé à la rédaction des *Archives* dès le début de 1914. Les épreuves en étaient corrigées au mois de mai suivant et le numéro des *Archives* qui le contient devait paraître au mois d'août. L'invasion de Gand par les Allemands en retarda naturellement la publication, mais il put cependant paraître, en Allemagne et dans les pays neutres, au mois de décembre 1914. Ce n'est qu'en 1919 qu'il fut distribué en France et dans les pays alliés.

valeur thérapeutique réelle des drogues végétales à l'aide de méthodes physiologiques et, partant de cette idée que l'animal est un réactif doué d'une résistance constante, ils ont pensé qu'en mettant en équations d'une part le poids de l'animal, et d'autre part le temps qu'il faut à une drogue donnée pour produire sur cet animal son action physiologique spécifique, il serait possible d'évaluer le titre V de cette drogue en principe actif, ce titre devant être proportionnel au poids P de l'animal, et inversement proportionnel à la dose (D) administrée et au temps (t) nécessaire pour que se manifeste le phénomène physiologique caractéristique. Le titre de la drogue ou, si l'on préfère, sa valeur thérapeutique, serait donnée par l'équation $V = \frac{P}{Dt}$.

II

Étude expérimentale des Méthodes dites de « Titrage physiologique ».

A l'époque où j'ai entrepris ce travail, un assez grand nombre de Pharmacologistes étaient d'accord *a priori* sur la possibilité de soumettre certaines drogues au titrage physiologique, mais bien peu l'étaient sur le choix de la méthode qu'il convenait d'appliquer à une semblable détermination. Étant donnée, cependant, l'importance de la question, il y avait un intérêt évident, à la fois théorique et pratique, à reprendre par le détail l'étude des différentes méthodes proposées, de manière à voir s'il était légitime ou non de maintenir en pharmacologie la notion de « Titrage physiologique », qui commençait à s'implanter, sans cependant qu'elle ait été encore consacrée par des faits expérimentaux indiscutables. *A priori*, du point de vue théorique, on peut ranger en deux groupes principaux les méthodes qui pourraient être utilisées pour la détermination du Titre d'une drogue ou d'une préparation toni-cardiaque :

1° Le premier groupe comprendrait les procédés utilisant les animaux à sang chaud (chien, chat, cobaye, lapin);

2° Le second groupe comprendrait les procédés utilisant les animaux à sang froid, et principalement la grenouille.

En fait, tous ces animaux ont été plus ou moins utilisés, et le but de ce travail est précisément de passer en revue les divers procédés fondés sur l'emploi de ces différents animaux, de faire ressortir les inconvénients théoriques ou pratiques inhérents à telle ou telle espèce, ce qui m'a amené à démontrer le peu de valeur de la méthode biologique appliquée à la déter-

mination de la notion que, très abusivement, on a qualifiée de « Titrage physiologique ».

A. — *Procédés biologiques fondés sur l'emploi des animaux à sang chaud.* — Dans cette partie de mon travail j'ai d'abord repris l'étude de la méthode dite du cobaye proposée par Reed et Vanderkled, et j'ai montré à l'aide de très nombreuses expériences, dont les résultats se trouvent consignés dans le tableau de la page 237 du Mémoire, que cette méthode ne saurait être considérée comme une méthode de *titrage* physiologique, pour la simple raison que la détermination de la toxicité globale d'une drogue du groupe des toni-cardiaques ne peut fournir aucun renseignement précis sur l'activité thérapeutique de cette drogue.

B. — *Procédés fondés sur l'observation des effets des toni-cardiaques sur le cœur des animaux à sang chaud.* — Mais l'on devait se demander si l'action très

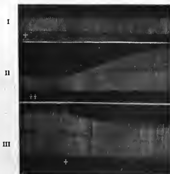


Fig. II. — Cœur isolé de Lapin.

I. En + irrigation par la solution de Ringer-Locke.
II. En ++, irrigation par la solution de Ringer-Locke additionnée de 1/70 000e de strophantine de Gehe.
III. Après 8 minutes de passage de cette dernière solution; en + on irrigue à nouveau le cœur à l'aide de la solution de Ringer-Locke pure.

spéciale que ces drogues exercent sur l'appareil cardio-vasculaire ne permettrait pas d'apprécier plus exactement leur valeur thérapeutique. *A priori* deux

procédés apparaissent comme de nature à permettre une semblable étude : c'est, d'une part, l'observation des modifications de pression et des modifications du rythme cardiaque chez le chien sous l'influence de ces drogues, et c'est,



Fig. III. — Cœur isolé de Lapin.

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke; en ++ irrigation par la solution de Ringer-Locke additionnée de 1/100 000° de strophantine de Gehe
II. Après 3 minutes de passage de cette dernière solution.
III. Après 6 minutes.

d'autre part, l'observation de leur action cardio-tonique sur le cœur isolé du

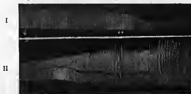


Fig. IV. — Cœur isolé de Lapin.

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke; en ++ irrigation par la même solution additionnée de 1/200 000° de strophantine de Gehe.
II. Après 2 minutes de passage de cette solution.

lapin, perfusé suivant la méthode de Langendorff et au moyen de l'appareil de Pachon. Or, il résulte de mes expériences :

1° Que l'emploi du chien comme animal d'expérience ne permet dans aucune mesure la détermination quantitative des toni-cardiaques, que cet

animal ne peut dès lors pas servir à l'appréciation précise de la valeur thérapeutique des drogues de ce groupe;

2° Que la méthode du cœur isolé du lapin ne permet pas non plus d'établir une proportionnalité quelconque, c'est-à-dire une relation précise entre l'activité réelle de plusieurs préparations toni-cardiaques déterminées.

On peut s'en convaincre en examinant les tracés obtenus à l'aide de cœurs isolés de lapins, perfusés au moyen de solutions cardio-toniques de composition bien définie, telles que la strophantine.

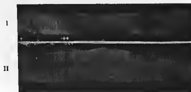


Fig. V. — Cœur isolé de Lapin.

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke; en ++ irrigation par la même solution additionnée de 1/1 000 000e de strophantine de Gehe.
II. Après 2 minutes de passage de cette solution.

Ces tracés montrent qu'avec des solutions au 1/1 000 000e, et même au 1/2 000 000e, on obtient bien dans la généralité des cas une action cardiotonique manifeste, mais qui ne se différencie guère de l'action que l'on peut obtenir avec une solution au 1/100 000e. Or, l'activité réelle de cette dernière solution est bien en définitive dix fois plus grande que celle de la solution au 1/1 000 000e; et cependant rien, dans les résultats expérimentaux, n'indique cette différence.

J'ai d'ailleurs soumis au contrôle de la méthode un certain nombre d'échantillons de poudres de digitale différentes les unes des autres soit par leur mode de préparation, soit par leur ancienneté. Or, les nombreux tracés que j'ai obtenus dans ces expériences, et dont il me suffira de reproduire ici un type, m'ont montré qu'avec toutes les poudres essayées on obtient un effet cardio-tonique manifeste, mais sans aucune signification au point de vue de la valeur thérapeutique des poudres essayées. Si l'on examine, en effet, le tracé de la figure VI qui se rapporte à une poudre de digitale datant de vingt-cinq ans au moins, et dans lequel on a enregistré l'action digitalique jusqu'à la mort du cœur, on y retrouve toutes les phases caractéristiques de l'action cardiaque de la digitale.

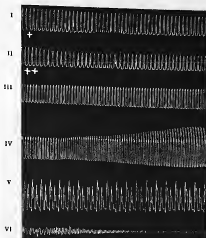


Fig. VI. — Cœur isolé de Lapin.

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke.
II. En ++, irrigation par la même solution additionnée de 5 centimètres cubes p. 1 000 d'infusion à 10 p. 100 d'une poudre de digitale délivrée par la Pharmacie Centrale des hôpitaux, il y a vingt-cinq ans au moins.
III. Après 2 minutes de passage de cette même solution.
IV. Après 5 — — —
V. Après 11 — — —
VI. Après 15 — — —

C. — *Procédés biologiques fondés sur l'observation des effets des toni-cardiaques sur le cœur des animaux à sang froid.* — C'est toujours la grenouille qui est employée ici comme animal d'expérience. Si, en effet, après avoir mis à nu le cœur de la grenouille, on injecte à cet animal, dans un sac lymphatique, une dose convenable d'une substance toni-cardiaque, on ne tarde pas à observer que le cœur présente des troubles, qui vont en s'accentuant, jusqu'à ce qu'enfin le cœur s'arrête définitivement en systole.

Toutes les méthodes qui ont été proposées pour la détermination de l'activité des toni-cardiaques à l'aide de la grenouille sont fondées sur le principe de la proportionnalité entre la dose de la substance agissante et le temps au bout duquel se montrent soit les troubles du rythme, soit la mort proprement

dite du cœur. La plus connue de ces méthodes est celle de Focke-Joanin qui repose sur un raisonnement qui a conduit les auteurs à établir une formule d'une rigueur toute mathématique, et qui aboutit en définitive à la solution expérimentale de l'équation $V = \frac{P}{Dt}$, dont tous les termes sont étroitement subordonnés les uns aux autres. Dans cette partie de mon travail j'ai fait une critique rigoureuse du raisonnement qu'on trouve à la base de la méthode, mais j'ai surtout démontré à l'aide de très nombreuses expériences, que dans

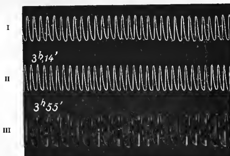


Fig. VII. — *Rana esculenta*. Poids : 29 grammes. — I. Tracé normal. — II. A 3 h. 14 injection de 1 centimètre cube d'infusion à 10 p. 100 de poudre de digitale stabilisée de valeur V = 4. — III. Après 41 minutes.

l'application on a beau « ne permettre aux variables (physico-chimiques) de ne passer que par certaines limites, on n'en retombe pas moins dans l'erreur fondamentale de la méthode qui consiste en définitive à rayer des essais tout animal qui, suivant l'expression de Ed. Weiss, n'a pas la complaisance (*Gefälligkeit*) de présenter dans le temps souhaité soit l'arrêt systolique, soit les troubles fonctionnels que les auteurs considèrent comme équivalents. On rencontre, en effet, des grenouilles présentant une indifférence extraordinaire à l'action de la digitale (fig. VII).

Ce tracé montre qu'après 41 minutes il ne s'est encore produit aucune espèce de trouble fonctionnel du cœur; le seul changement que l'on puisse noter est un léger renforcement des contractions cardiaques et un certain ralentissement du rythme. Le plus souvent cependant on observe au bout d'un temps plus ou moins long des troubles cardiaques assez caractéristiques.

Le premier trouble fonctionnel consiste généralement dans l'apparition d'alternances (III, fig. VIII), puis apparaît une phase de dissociation auriculo-ventriculaire complète ou incomplète (IV, fig. VII) à laquelle succède une phase d'arythmie proprement dite ; puis survient enfin l'arrêt systolique.

J'ai enfin étudié dans le même ordre d'idées la méthode de Wort Hale dite « Méthode d'une heure », qui repose sur l'opinion *a priori* que les

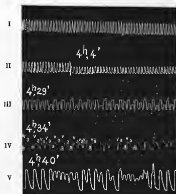


Fig. VIII. — *Rana esculenta* ♂, 24 grammes. — A 4 h. 14 injection de 1 centimètre cube d'infusion à 10 p. 100 de poudre de digitale stabilisée de valeur V = 4.

différences de capacité de résorption chez divers animaux doivent être d'autant mieux compensées qu'on accorde un temps plus long aux organes pour la résorption.

Les nombreuses déterminations que j'ai faites à l'aide de la méthode de Hale m'ont permis d'établir que l'erreur de cette méthode procède de ce fait qu'on n'ouvre le thorax de l'animal pour examiner l'état du cœur qu'au bout de l'heure écoulée depuis le moment de l'injection. Or, conclure de l'état commun d'une série de cœurs observés seulement au bout du temps T à l'uniformité de la réaction de ces cœurs à l'égard d'une substance déterminée, apparaît comme un véritable contresens.

Conclusions.

J'ai longuement développé dans mon Mémoire les conclusions de mes recherches. Elles peuvent être condensées dans quatre propositions.

1° Peu de substances possèdent une action physiologique véritablement spécifique ; la spécificité physiologique est le plus souvent caractéristique d'un groupe de substances médicamenteuses.

2° Les modifications fonctionnelles que certains médicaments provoquent sur le cœur par exemple, ne sont pas étroitement spécifiques d'un médicament cardiaque, mais d'un groupe de médicaments dont on a fait le groupe pharmacologique des toni-cardiaques.

3° Le cœur ne saurait être considéré cependant comme pouvant jouer à l'égard de médicaments de ce groupe, le rôle d'un réactif biologique *quantitatif* permettant par exemple d'apprécier la valeur thérapeutique comparée de deux drogues du groupe des toni-cardiaques avec une approximation suffisante pour que, l'une de ces drogues étant considérée comme ayant une valeur égale à 1, on puisse attribuer à l'autre les valeurs 2, 3 ou 4, par exemple.

4° Les essais physiologiques ne doivent pas pour cela être proscrits du laboratoire des pharmacologistes, car ils constituent un élément d'appréciation toujours utile et quelquefois indispensable, un essai physiologique négatif permettant, en effet, de conclure à l'inactivité de certaines drogues.

Action de l'ouabaïne et de la strophantine sur la sécrétion salivaire, et mécanisme de cette action. **(*C. R. Acad. des Sc.*, t. CLXIX, n° 23, 8 octobre 1919.)**

Au cours de mes recherches sur l'ouabaïne et la strophantine, j'ai été amené à observer une action de ces substances demeurée jusqu'alors à peu près inaperçue : l'action qu'elles exercent sur la sécrétion salivaire.

Pour faire apparaître le phénomène il convient d'injecter d'emblée une dose suffisante; son apparition coïncide avec la phase d'augmentation de pression et devient parfois particulièrement marquée à la phase des troubles respiratoires.

On pouvait faire plusieurs hypothèses sur son mécanisme : ou bien il s'agissait de salive asphyxique, ou d'une hypersécrétion liée à l'augmentation même de la pression sanguine, ou d'une action de la substance soit sur les nerfs sécrétoires, soit sur les cellules glandulaires elles-mêmes.

En réalité, et pour des raisons diverses, on ne pouvait pas s'arrêter longtemps aux deux premières hypothèses, et l'expérience suivante, absolument démonstrative, m'a conduit à éliminer aussi la troisième.

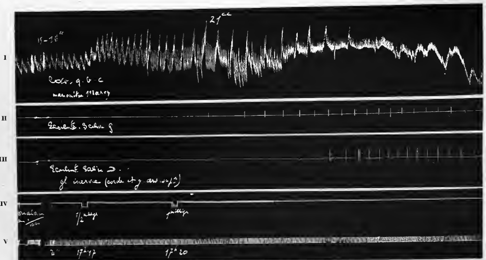


Fig. IX. — Chien ♂, adulte, blanc (fox), 9 kilos, chloralosé.

I. Pression carotidienne. — II. Écoulement salivaire gauche (glande intacte).
III. Ecoulement salivaire droit (glande énervée). — IV. Injection d'ouahaïne. — V. Ligne des temps en secondes.

Sur un chien chloralosé on introduit une canule dans le canal de Warton droit et une canule dans le canal de Warton gauche. Les canules sont disposées de manière que les gouttes de salive qui s'écouleront éventuellement puissent être reçues sur les palettes d'un tambour rhéographe de Gley. On met d'autre part à nu la carotide gauche qu'on met en relation suivant la technique habituelle avec un manomètre de Marey. Enfin on prépare l'animal de manière à pouvoir pratiquer au moment voulu l'énervation de la glande sous-maxillaire droite (corde du tympan et ganglion cervical supérieur). L'animal étant ainsi préparé, on pratique l'injection. Le tracé de la page précédente (fig. IX) montre les résultats obtenus au cours de cette expérience.

Il était ainsi nettement établi que ce n'est pas par une action sur le système nerveux glandulaire que l'ouabaïne produit l'hypersécrétion de la glande, et on est dès lors amené à envisager l'hypothèse d'une action de la substance sur les cellules glandulaires elles-mêmes.

Sur la teneur en aconitine de quelques échantillons d'alcoolature de feuilles d'aconit.
(*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. XXII, 1er janvier 1921.)

Sur l'inutilité et les dangers de maintenir au Codex l'alcoolature de feuilles d'aconit.
(*Bull. de la Soc. de Th.*, 4e série, t. XXV, no 8, 10 novembre 1920.)

Diverses sont les raisons pharmacologiques qui font des alcoolatures en général des préparations inconstantes. Aussi bien le Codex de 1908 n'a maintenu parmi les préparations officinales que deux alcoolatures : celle d'anémone pulsatille et celle de feuilles d'aconit. Une nouvelle édition du Codex étant en préparation, j'ai cru devoir appeler à nouveau l'attention de la Commission sur les inconvénients de maintenir dans le formulaire légal cette dernière préparation.

Dans ce but j'ai déterminé la teneur en aconitine de quelques échantillons d'alcoolature de feuilles d'aconit de provenances diverses et montré qu'on trouvait couramment dans le commerce de la droguerie, des alcoolatures dont la teneur en principes actifs variait dans les limites de 1 à 3 ou 4, ce qui explique et l'inconstance des résultats obtenus en thérapeutique avec ces préparations, et l'incertitude de leur posologie.

Sur ma proposition, la Société de Pharmacie et la Société de Thérapeutique se sont associées à mes conclusions tendant à la suppression du Codex d'une préparation dont aucune considération d'ordre théorique ou pratique ne justifie le maintien, et la Société Thérapeutique, à l'unanimité, a émis un vœu

dans ce sens qu'elle a chargé son représentant à la Commission du Codex de défendre, le moment venu.

Ouabaïne et Strophantine. Étude pharmacodynamique comparative. (*Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXV, fasc. III-IV, 1920.)

I

Aucune question de pharmacothérapie n'était plus embrouillée que celle des strophantus et de leurs principes actifs, et la confusion qui régnait dans toute l'histoire de ce groupe pharmacologique était telle que, malgré les beaux travaux physiologiques de Gley et les applications thérapeutiques dont ils avaient été le point de départ, les préparations de strophantus, aussi bien que les glucosides qui représentent leurs principes actifs, avaient été peu à peu abandonnés.

Dans ces dix dernières années cependant l'attention des cliniciens avait de nouveau été ramenée vers les remarquables propriétées thérapeutiques de ces médicaments et, en France notamment, à la suite des publications de Vaquez, ils étaient sortis de l'oubli immérité dans lequel ils étaient tombés. Mais quelques accidents n'avaient pas tardé à rendre de nouveau suspecte cette médication.

En présence de ces faits il y avait lieu de se demander si les différences constatées par divers cliniciens dans les effets du médicament utilisé sous le nom de strophantine ne tenaient pas, au moins pour une part, à la variabilité même des produits commerciaux mis en vente par la droguerie sous le nom de strophantine, et il m'a semblé qu'il ne serait pas sans intérêt d'examiner comparativement, du point de vue expérimental, les divers produits délivrés par un certain nombre de maisons françaises ou étrangères. J'ai d'ailleurs pensé qu'en tout état de cause il ne serait pas non plus sans intérêt de rassembler les documents tant chimiques que physiologiques encore actuellement épars sur la question des strophantus et d'essayer d'en dégager les faits les plus importants à retenir au point de vue de l'emploi thérapeutique de médicaments susceptibles, comme l'ont vu Vaquez et quelques autres cliniciens, de rendre dans certaines circonstances des services inappréciables, qu'on ne saurait attendre d'aucun autre toni-cardiaque. Enfin, en entreprenant ce travail, j'ai pensé aussi que j'aurais peut-être l'occasion, chemin faisant, soit de préciser certains des points déjà observés touchant l'action pharmacodynamique de ces substances, soit même d'observer quelques faits nouveaux ; et de fait j'ai pu mettre en lumière au moins une propriété de ce groupe de médicaments qui

n'avait pas été soulignée jusque-là, à savoir leur action sur certaines sécrétions et notamment sur la sécrétion salivaire.

Mon travail comprend plusieurs parties. Dans une première partie je fais un exposé de l'histoire botanique et chimique des strophantus et je montre qu'en dernière analyse ce sont les travaux d'Arnaud qui ont élucidé d'une façon définitive la composition des diverses espèces de ce groupe et établi qu'il y a à considérer deux glucosides voisins l'un de l'autre au point de vue chimique, mais qui ne doivent pas être confondus : la strophantine d'une part, l'ouabaïne d'autre part.

Ayant bien mis au point cette question de la composition chimique des strophantus, je fais une analyse détaillée des travaux qui, tant à l'étranger qu'en France, ont été le point de départ de l'introduction de ces médicaments en thérapeutique : travaux de Gley et Germain Sée, de Huchard, de Potain, de Vaquez, de Chauffard, de Barrié, etc.

Passant enfin à l'étude expérimentale des glucosides des strophantus, j'ai étudié successivement et à l'aide d'expériences rigoureusement comparables, les principaux produits désignés tantôt sous le nom de strophantine, tantôt sous celui d'ouabaïne, tantôt enfin sous celui de strophantine-ouabaïne, qu'on rencontre dans le commerce, à savoir :

1° Une strophantine dite type Codex, communément fournie par plusieurs maisons de droguerie françaises;

2° Une strophantine vendue sous le nom de strophantine de Gehe;

3° Une strophantine vendue sous le nom de strophantine de Boëhringer;

4° Un produit vendu par la maison Merck sous le nom de stroph. cryst. (ouabaïne de Thoms). Enfin j'ai eu aussi à ma disposition, grâce à l'obligeance du Professeur Gley, des échantillons authentiques de la strophantine et de l'ouabaïne types provenant du laboratoire d'Arnaud.

II

Expériences sur la grenouille.

1. — *Détermination de la dilution limite à laquelle les glucosides strophantiniques sont encore capables de provoquer des modifications typiques du tracé cardiaque.* — Comme l'avait bien vu E. Gley dès 1888, l'action de ces substances sur le cœur de la grenouille est tellement puissante qu'il faudrait des doses infinitésimales pour qu'elle ne se produisit pas.

J'ai fait et enregistré cette détermination avec les différents produits dont j'ai parlé plus haut et j'ai constaté que déjà à la dilution de 1/2 000 000° et

même 1/10 000 000ᵉ, ils agissaient sur le cœur de la grenouille. Avec ces doses presque infinitésimales on observe d'abord un léger ralentissement avec augmentation d'amplitude des contractions cardiaques ; le cœur passe ensuite par une phase d'irrégularités (alternances d'amplitudes fortes et d'amplitudes faibles), puis, de nouveau les contractions se régularisent, mais deviennent de plus en plus faibles, jusqu'à ce qu'enfin l'arrêt du cœur survienne, en systole.

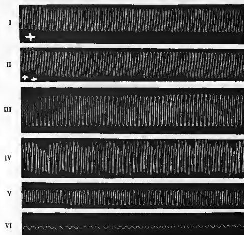


Fig. X. — Grenouille rousse (48 gr.).

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke.
II. En ++ irrigation par une solution de strophantine Arnaud au 1/2 000 000ᵉ.
III, IV, V, VI. Tracés cardiaques après 12, 18, 30, 60 minutes d'irrigation par la solution de strophantine. Le cœur ne s'est arrêté définitivement qu'après 1 h. 1/2 d'irrigation.

Il me suffira pour montrer l'allure générale des phénomènes, de reproduire ici deux des tracés obtenus au cours de ces expériences.

On pourrait croire que la précocité relative de la mort du cœur sous l'influence d'une solution extrêmement diluée de strophantine Bœhringer doit être attribuée à une activité infiniment plus grande de ce dernier produit. En réalité il n'en est rien, et de très nombreuses expériences m'ont confirmé les

faits que j'avais eu l'occasion d'observer antérieurement avec la digitale, à savoir qu'il n'existe pas de rapport étroit et mathématique entre la survie du cœur de la grenouille et la quantité pondérale du poison cardiaque qu'on fait agir sur cet organe. Après avoir étudié les effets de ces différents produits pris

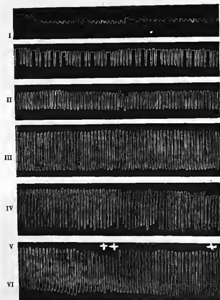


Fig. XI. — Grenouille rousse (30 gr.).

I. En + irrigation avec la solution de Ringer-Locke. En ++ irrigation avec une solution de strophantine Bœhringer au 1/10 000 000°.
II, III, IV, V, VI. Tracés pris après 6, 12, 18, 24, 30 minutes d'irrigation par la solution de strophantine.

à l'état de très grande dilution, j'ai étudié les effets de solutions encore très diluées mais contenant néanmoins des quantités croissantes de poison : solutions au 1/500 000°, au 1/100 000°, au 1/50 000°, au 1/20 000°. Je me bornerai

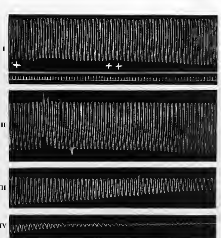


Fig. XII. — Grenouille rousse (38 gr.).

I. En + irrigation du cœur par la solution de Ringer-Locke. En ++, irrigation par une solution de strophanthine Arnaud au 1/100 000e. — II. Après 6 minutes d'irrigation. — III. Après 12 minutes. — IV. Après 18 minutes.

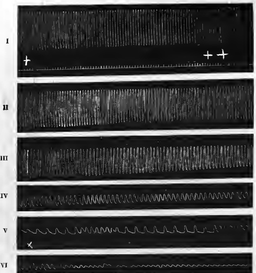


Fig. XIII. — Grenouille verte (52 gr.).

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke. En ++, irrigation par une solution d'ouabaïne Arnaud an 1/100 000e. — II. Après 2 minutes d'irrigation. — III. Après 8 minutes. — IV. Après 14 minutes. — V. En +, on snbstitne la solution de Ringer-Locke à la solution d'ouabaïne; disparition de la dissociation anriculo-ventriculaire. — VI. Mort du cœur.

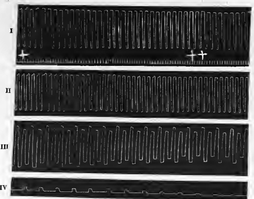


Fig. XIV. — Grenouille verte (45 gr.).

I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke. En ++, irrigation par une solution de strophantine commerciale française au 1/100 000ᵉ.
II. Après 6 minutes d'irrigation. — III. Après 15 minutes. — IV. Après 22 minutes.

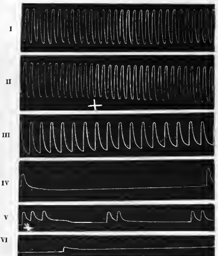


Fig. XV. — Grenouille verte (42 gr.).

I. Irrigation avec la solution de Ringer-Locke. — II. En +, irrigation avec une solution de strophantine de Gehe au 1/100 000ᵉ. — III. Après 6 minutes d'irrigation. — IV. Après 10 minutes. En * le ventricule a cessé de se contracter. — V. Après 15 minutes. — VI. Après 18 minutes.

à reproduire ici quelques tracés qui suffiront à illustrer les conclusions auxquelles m'a conduit cette étude.

Parmi les remarques auxquelles peuvent donner lieu ces tracés, je me bor-

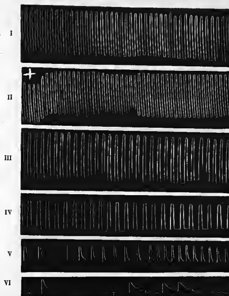


Fig. XVI. — Grenouille rousse (36 gr.).
I. Tracé normal. — II. En +, irrigation avec une solution de strophaotine Merck au 1/100 000e. III. Après 15 minutes. — IV. Après 25 minutes. — V. Après 30 minutes. — VI. Après 36 minutes.

nerai à souligner celle qui permet de retenir que les produits commerciaux se rattachant au type strophantine proprement dit paraissent avoir amené la mort du cœur dans un temps plus court que les produits se rattachant au type ouabaïne. C'est là un fait important qui montre que la toxicité de certains produits pour le cœur isolé peut ne pas être de même ordre que la toxicité générale, globale, de ces mêmes substances.

2. — *Étude des effets de solutions de concentration donnée d'un même produit sur une série d'animaux.* — Ces tracés montrent que chez deux animaux à peu près de même poids et ayant reçu la même quantité de la même solution d'une

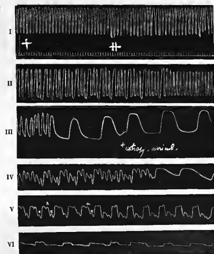


Fig. XVII. — Grenouille rousse (42 gr.).

I En +, irrigation avec la solution de Ringer-Locke. En ++, irrigation avec une solution de strophantine Bœhringer au 1/100 000°.
II. Après 6 minutes. — III. Après 20 minutes. — IV. Après 28 minutes. — V. Après 34 minutes. — VI. Après 40 minutes.

même strophantine, la mort du cœur est survenue dans des temps différents, ce qui vient à l'appui de l'opinion que j'avais déjà défendue dans un travail antérieur, à savoir que le cœur de la grenouille n'est pas un réactif physiologique d'une sensibilité constante, permettant soit de titrer deux solutions d'un même poison cardiaque, soit même de différencier rigoureusement deux poisons cardiaques voisins tels que la strophantine et l'ouabaïne.

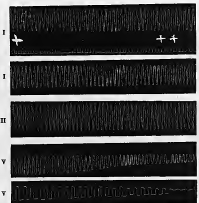


Fig. XVIII. — Grenouille rousse (45 gr.).
I. En +, tracé normal. En ++, irrigation avec une solution de strophantine Bœhringer au 1/500 000°.
II. Après 6 minutes d'irrigation. — III. Après 12 minutes. — IV. Après 18 minutes. — V. Après 24 minutes.

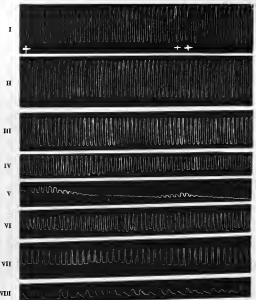


Fig. XIX. — Grenouille rousse (42 gr.).
I. En +, irrigation par la solution de Ringer-Locke. En ++, irrigation par une solution de strophantine Bœhringer au 1/500 000°. — II. Après 6 minutes d'irrigation. — III. Après 12 minutes. — IV. Après 15 minutes. — V. En +, le cœur étant en état de mort apparente, on a fait passer du Ringer-Locke, puis (VII), en ++ de la strophantine.

III

Recherches sur le cœur isolé du Lapin.

Après avoir étudié les effets de la strophantine et de l'ouabaïne sur le cœur isolé de la grenouille, et constaté l'insuffisance de cette méthode tant au point de vue de la différenciation des deux poisons qu'au point de vue du titrage rigoureux de leurs solutions, j'ai cherché à étudier comparativement l'action cardiotonique de ces substances sur le cœur isolé du lapin perfusé suivant la méthode de Langerdoff et au moyen de l'appareil de Pachon.

A. — Expériences avec la strophantine. — Voici d'abord un tracé (fig. XX) qui montre :

1° Que l'action cardiotonique de cette substance se manifeste presque immédiatement.

2° Qu'elle se maintient à l'état de pureté pendant un temps relativement court, trois minutes environ.

3° Qu'au bout de ce temps apparaît la période des irrégularités.

4° Que ces irrégularités consistent dans des séries d'alternances séparées les unes des autres par des phases de pauses diastoliques, jusqu'à ce qu'enfin survienne la mort du cœur, en systole.

Avec les solutions beaucoup plus étendues de cette même strophantine, la phase d'action cardiotonique persiste plus longtemps et les pauses diastoliques sont moins prolongées, mais l'allure générale du phénomène reste la même, ainsi qu'en témoigne le tracé suivant (fig. XXI).

B. — Expériences avec l'ouabaïne. — Je reproduirai seulement ici deux tracés obtenus, l'un avec une solution au 1/70 000° d'ouabaïne Arnaud, l'autre avec une solution au 1/200 000° d'un produit livré par le commerce sous le nom de strophantine mais qui se rattache au type ouabaïne.

On remarquera que ces tracés diffèrent très nettement des précédents et que la phase des irrégularités n'est pas marquée comme précédemment par des phases d'alternances séparées par des arrêts diastoliques. La phase d'irrégularités revêt la forme d'une tachyarythmie sans caractères particuliers : on observe fréquemment des extrasystoles ou même de véritables salves d'extrasystoles, mais c'est là un caractère banal que l'on peut observer avec tous les toxicardiaques et que l'on observe fréquemment d'ailleurs sur le cœur isolé du lapin, en dehors de toute action médicamenteuse. Enfin, au fur et à mesure des progrès de l'intoxication, on observe couramment la dissociation auriculo-ven-

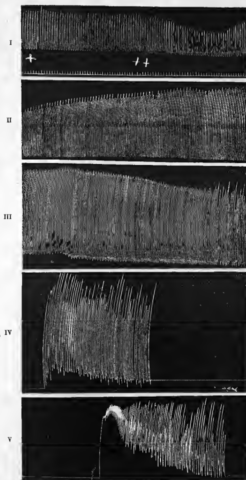


Fig. XX. — Cœur isolé de Lapin.

I. En +, solution de Ringer-Locke. — En ++, strophantine de Gehe en solution au 1/1 000 000e. II. Après 1 minute d'irrigation. — III. Après 2 minutes. — IV. Après 5 minutes. En *, les oreillettes continuent à battre. — V. Après 16 minutes, arrêt définitif.

triculaire, phénomène banal aussi avec le cœur isolé du lapin soumis à l'action

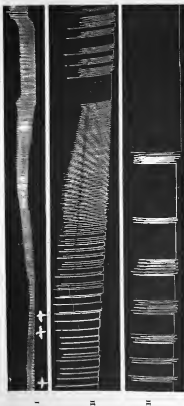


Fig. XXI. — Cœur isolé de Lapin.

I. En +, Ringer-Locke. — En ++, strophantine de Gehe en solution au 1/70 000e.
II. Après 2 minutes d'irrigation. — III. Après 5 minutes.

de toute une série de poisons cardiaques. A ce moment il semble qu'il n'y ait plus aucune action synergique commune entre les oreillettes et les ven-

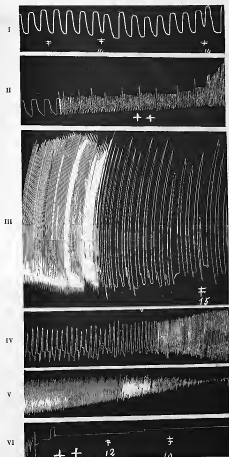


Fig XXII. — Cœur de Lapin.

I. Ringer-Locke. — Le tracé est pris avec une vitesse accélerée du cylindre. — II. En ++, irrigation avec une solution d'ouabaine Arnaud à 1/70 000e. — III. Après 1 minute d'irrigation. — IV. Après 5 minutes. — V. Après 7 minutes. — VI. Après 7 min. 1/2. — En ǂ excitations électriques.

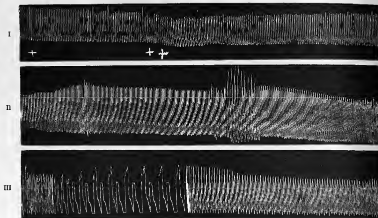


Fig. XXIII (*1re partie*). — Cœur isolé de Lepin.

I. En +, Ringer-Locke. — En ++, strophantine d'Arnoud en solution au 1/100 000°.
II. Après 2 minutes d'irrigation. — III. Le cœur étant devenu irrégulier on refait passer du Ringer-Locke.

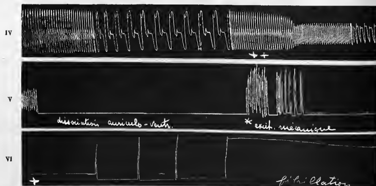


Fig. XXIII (2e *partie*).

IV. Le Ringer-Locke a régularisé le cœur après un certain temps. — En ++, on refait passer la strophantine. Le cœur devient de nouveau irrégulier et une nouvelle irrigation avec du Locke ne l'a plus rétabli. — V. (+).

tricules, chaque cavité se comportant comme si elle était indépendante de l'autre.

Il n'en demeure pas moins qu'il semble y avoir un caractère différentiel des plus nets au point de vue de l'action sur le cœur isolé du lapin, entre l'ouabaïne et la strophantine, caractère différentiel qui n'a pas encore été signalé, mais qui, s'il était confirmé, serait du plus haut intérêt pratique, parce que des plus faciles à objectiver.

IV

Recherches sur le Chien.

a) Action cardio-vasculaire. — Le chien réagit bien à l'action de la strophantine et de l'ouabaïne. Quand on lui administre ces médicaments par la voie veineuse on constate toujours une élévation de pression, et, plus tardivement, un certain ralentissement du rythme cardiaque. Mais la zone maniable est des plus étroites, et pour peu qu'on dépasse la dose thérapeutique proprement dite, on voit apparaître une période d'irrégularités, puis survient la mort du cœur.

Il n'existe aucune différence nettement saisissable entre l'action des deux poisons. Avec l'un comme avec l'autre l'augmentation de la pression apparaît sous l'influence des mêmes doses faibles, de même d'ailleurs que le ralentissement du rythme; dans l'un et l'autre cas le pneumogastrique devient de moins en moins excitable, pour devenir finalement inexcitable, et la mort définitive du cœur survient elle-même dans des temps variables, toujours assez courts, avec des doses de strophantine ou d'ouabaïne sensiblement identiques, et qui oscillent autour de 1/10e de milligramme par kilogramme.

b) Action hypersécrétoire. — C'est au cours de ces recherches que j'ai eu l'occasion d'observer l'action hypersécrétoire de l'ouabaïne et de la strophantine. J'en ai analysé ailleurs les caractères et le mécanisme.

B. — TRAVAUX DIDACTIQUES

Les travaux didactiques ne sont pas la forme la moins utile de l'activité scientifique, et à notre époque de production intense et de spécialisation, elle est une forme indispensable de l'Enseignement. C'est grâce aux travaux didactiques et de vulgarisation que nous parvenons à suivre le mouvement scientifique général et à être informés des progrès réalisés dans les différents domaines de la Biologie. Pour ma part je l'ai toujours considérée comme importante et j'ai essayé de la réaliser soit par la publication d'articles didactiques ou de vulgarisation, soit par la publication d'ouvrages didactiques.

I. — Articles didactiques ou de vulgarisation.

Collaboration au Dictionnaire des altérations et falsifications des substances alimentaires et médicamenteuses de Chevalier et Baudrimont, 7e édition, publiée par L. Héret. (Revision et mise au point de nombreux articles anciens, et article Noix de Kola, parmi les nouveaux.)

Considérations sur les relations qui peuvent exister entre la constitution chimique de certains corps et leurs propriétés physiologiques. (*Revue intern. de Thérap. et de Pharmacol.*, 6e année, n° 12, 1898.)

Le rôle physiologique, pathologique et thérapeutique du chlorure de sodium. (*J. de Ph et de Ch.*, 6e série, t. XXIV, 1906. Deux articles.)

Chimisme intestinal des graisses alimentaires. (*Pr. Méd.*, n° 102, 1909.)

Le nouveau Codex; son utilité pour le médecin. (*Paris Médical*, n° 49, 1911.)

Salvarsan et eau distillée. (*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. V, 1912.)

L'anaphylaxie. (*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. VI, 1912. Deux articles.)

Sur le titrage physiologique de quelques médicaments. (Lecture à l'Académie de médecine, séance du 29 juillet 1914.)

La chimiothérapie. (*Pr. méd.*, n° 63, 1920.)

Aucune étude d'ensemble n'avait encore, jusqu'ici, été présentée sur la Chimiothérapie, une des conceptions les plus originales et les plus fécondes de la Pharmacologie moderne. Dans l'étude que je lui ai consacrée, j'ai repris la

question de la Chimiothérapie à ses origines ; j'en ai montré l'évolution, comment elle était sortie de données purement théoriques pour aboutir à la découverte de faits de la plus haute importance pratique. Prenant comme exemple ses applications dans le domaine de l'Arsénothérapie, j'ai essayé de montrer les phases successives par lesquelles était passée cette méthode thérapeutique à la base de laquelle on trouve une découverte essentiellement française.

Sérums salés et sérums sucrés, étude comparative. (*Paris Médical*, n° 29, 1920.)

La question du fer médicamenteux. (*Paris Médical*, n° 41, 1920.)

Sur l'emploi des méthodes biologiques pour la caractérisation et le titrage de quelques substances toxiques ou médicamenteuses. (*J. de Ph. et de Ch.*, 7e série, t. XXII, 1920.)

Nombreuses analyses dans le *J. de Ph. et de Ch.*

II. — Ouvrages didactiques.

Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. (1 vol. de XXXII-1020 pages, de la collection des *Précis Médicaux*, Masson et Cie éditeurs.)

1re édition, 1908.	4e édition, 1919.
2e — 1911.	5e — 1921.
3e — 1914.	*Édition espagnole.* Madrid, 1909.

J'ai dit dans l'avant-propos de la 1re édition de ce livre, comment je concevais la Pharmacologie, comment, à mon avis, on devait l'enseigner dans une Faculté de Médecine, comment aussi il m'apparaissait qu'on dût l'écrire pour des médecins. Une plus longue expérience de l'Enseignement et une plus ongue pratique des élèves n'ont pas sensiblement modifié mon opinion sur ces différents points et c'est encore, aujourd'hui, après plus de dix ans, ce même avant-propos que je peux placer ici, comme une sorte de profession de foi touchant ma conception de la Pharmacologie et son enseignement :

« La Pharmacologie, au sens étymologique du mot (φαρμακον, médicament, et λογὸς, discours, traité), est la science qui traite des médicaments. On conviendra qu'une semblable définition, si elle est suffisante pour expliquer l'objet fondamental de cette science, est tout à fait insuffisante pour en préciser l'esprit, le plan et les méthodes.

« Les médicaments, en effet, peuvent être étudiés à bien des points de vue différents. On peut les étudier au point de vue de leur origine, de leur préparation, de leur purification, de leurs propriétés physiques ou chimiques, de

leur action sur l'organisme sain ou sur l'organisme malade, etc. Il n'est donc pas surprenant de voir chaque pharmacologiste comprendre, écrire ou enseigner la Pharmacologie à sa manière, en rétrécir ou en agrandir le domaine à son gré, l'adapter en un mot aux besoins les plus immédiats de ceux pour qui il l'écrit ou à qui il l'enseigne.

« A l'origine, à vrai dire, la pharmacologie n'apparaît pas comme une science complexe : science des simples, elle fut une science simple, apprise par tous ceux qui, de près ou de loin, s'occupaient de l'art de guérir. La découverte des principes actifs des végétaux, qui contribua si puissamment aux progrès de la Physiologie, devait disloquer la vieille Pharmacologie et y introduire un chapitre nouveau, si nouveau et si différent des autres, qu'il apparut bientôt comme une science nouvelle. Malgré tout, le mot Pharmacologie demeura, mais de plus en plus imprécis, au fur et à mesure que la Pharmacologie agrandissait son domaine. Ce n'est que beaucoup plus tard, tout près de nous, que, pour essayer d'apporter plus de rigueur, plus de méthode et plus de clarté dans l'étude de cette science devenue plus vaste, on songea à y établir des subdivisions et à créer les mots qui, de nos jours, en marquent comme les grandes lignes, en définissent et en délimitent les aspects principaux.

« La Pharmacologie moderne, dans l'acception la plus large du mot, demeure donc la science des médicaments, mais elle se subdivise en trois branches principales :

« 1° La *Pharmacographie* ou *Pharmacognosie*, qui s'occupe plus particulièrement de l'origine, de la description, de la détermination, de l'histoire naturelle en un mot, des produits minéraux, végétaux ou animaux, utilisés en thérapeutique. C'est à proprement parler la partie de la Pharmacologie que l'on désigne encore habituellement, en France, sous le nom de *matière médicale*.

« 2° La *Pharmacie*, qui étudie la préparation, la purification, les propriétés physiques et chimiques des médicaments, les formes qu'ils doivent revêtir pour s'adapter le mieux possible à leur administration dans telle ou telle circonstance déterminée. Elle étudie aussi les incompatibilités d'ordre physique ou chimique qui proscrivent certaines associations médicamenteuses.

« 3° Enfin, la *Pharmacodynamie*, dernière venue des sciences pharmacologiques, s'occupe de l'action physiologique des médicaments, c'est-à-dire des modifications subjectives ou objectives qu'ils sont capables de déterminer dans l'organisme sain ou malade. C'est à la Pharmacodynamie qu'il appartient de nous renseigner sur les incompatibilités d'ordre physiologique. Certains auteurs, à tort, suivant nous, la confondent avec la *Pharmacothérapie*, dont elle n'est que la préface.

« La Pharmacographie ou Pharmacognosie emprunte ses principaux moyens

d'étude aux sciences naturelles; la Pharmacie emprunte les siens aux sciences physiques et chimiques; c'est à la physiologie générale que la Pharmacodynamie emprunte ses méthodes.

« Ainsi, en raison du développement et des progrès incessants dont elle a été l'objet, la Pharmacologie, science simple à son origine, s'est peu à peu constituée en sciences distinctes, si différentes les unes des autres par leurs méthodes et par leur objet, qu'il est désormais impossible d'aborder de front leur étude intégrale. La Pharmacognosie et la Pharmacie sont des sciences essentiellement pharmaceutiques, elles sont à vrai dire toute la Pharmacie; la Pharmacodynamie est une science essentiellement médicale, elle est une des branches les plus importantes de la médecine, comme le trait d'union entre la pathologie, qui nous apprend à connaître les maladies, et la thérapeutique, qui nous apprend à les guérir.

« La Pharmacologie, telle qu'on doit l'enseigner dans une Faculté de médecine, ou telle qu'on doit l'écrire pour des médecins, doit donc, et avant tout, prendre pour base la Pharmacodynamie. Est-ce à dire qu'elle doive être exclusivement pharmacodynamique et qu'il soit permis de considérer la Pharmacognosie, où même la Pharmacie comme complètement étrangères à son objet? Nous ne le pensons pas. Certes il n'est pas indispensable, il n'est même pas utile, qu'un médecin connaisse tous les caractères physiques, chimiques ou organoleptiques des nombreux, des trop nombreux médicaments utilisés aujourd'hui en thérapeutique; mais il n'est pas admissible qu'un médecin vraiment instruit ne soit pas à même de reconnaître les principaux médicaments ou poisons qu'il prescrit tous les jours, qu'il ignore par exemple que le sulfate de magnésie est un sel blanc, cristallisé, soluble dans l'eau, de saveur amère; que le biiodure de mercure est un corps solide, de couleur rouge, insoluble ou peu soluble dans l'eau, mais soluble dans les solutions d'iodure de potassium; il n'est pas admissible qu'un médecin ne connaisse pas la digitale, la belladone et l'aconit.

« Quant à la Pharmacie proprement dite, il est clair aussi que le médecin doit en posséder les notions essentielles. Tout d'abord, en effet, on oublie trop que la Loi autorise une catégorie importante de médecins à se livrer à l'exercice de la Pharmacie. Mais, sans parler de cet exercice que beaucoup de médecins sont obligés d'exercer sans y avoir été exercés, il ne faut pas perdre de vue que la médecine pratique ne se résume pas dans le diagnostic et le pronostic; elle comporte un troisième facteur, qui n'est le moins important ni pour le malade, ni pour le médecin : c'est le traitement, qui doit tout d'abord s'extérioriser sous la forme d'une *ordonnance*. Or, comment rédiger convenablement une ordonnance si l'on ne sait pas que le médicament qu'on se

propose de prescrire est solide ou liquide, soluble ou insoluble dans l'eau, de saveur agréable ou désagréable? Il est vrai que le jeune médecin, qui a parfaitement conscience de l'insuffisance de son instruction pharmacologique, qui sait qu'on ne lui a pas appris tout ce qu'on aurait dû lui apprendre, ne se sépare jamais de son formulaire. Mais, s'il est admis que l'avocat qu'on va consulter au sujet d'une affaire litigieuse peut, sans déchoir dans l'estime de son client, consulter ouvertement son formulaire, c'est-à-dire le Code, il n'est pas encore admis que le médecin peut, sans déchoir dans l'opinion du malade ou de son entourage, consulter ouvertement son Code, c'est-à-dire le formulaire. Et c'est ainsi que, timidement, le jeune médecin appelé auprès d'un malade atteint de rhumatisme articulaire aigu, avec état fébrile intense, prescrit :

Salicylate de soude	0 gr. 50
Julep gommeux.	120 gr.

A prendre par cuillerées à café dans les 24 heures.

« Plus tard, plus familiarisé avec son formulaire, il fait des ordonnances qui se *tiennent mieux*, mais il n'en continue pas moins, trop souvent, à faire ce que notre maître, le Pr Landouzy, qualifie si justement de *Thérapeutique à tiroir*, voulant exprimer par là que beaucoup de médecins ont une formule et un traitement pour la fièvre typhoïde, une formule et un traitement pour la bronchite chronique, etc., oubliant ainsi « qu'il y a des malades et pas de maladies » ; oubliant aussi que le même médicament doit revêtir des formes pharmaceutiques adaptées à des malades et non à des maladies.

« La Pharmacologie médicale comporte donc autre chose que des connaissances pharmacodynamiques, elle exige des connaissances pratiques, des connaissances qu'il est difficile, pour ne pas dire impossible, de donner dans un cours ou dans un livre.

« A ce point de vue, on ne saurait trop proclamer l'utilité des travaux pratiques de Pharmacologie tels que ceux qui ont été créés à la Faculté de médecine par le Pr Pouchet. Malheureusement, des raisons d'ordre budgétaire ne permettent pas d'étendre à tous les étudiants indistinctement le bénéfice de ces travaux pratiques[1].

« C'est pour remédier dans la mesure du possible à cette inégalité regrettable que le Pr Pouchet a divisé son enseignement en deux parties : une partie théorique comprenant l'enseignement magistral à l'amphithéâtre, portant plus

1. Les travaux pratiques de Pharmacologie ont été rendus obligatoires de par le décret du 11 janvier 1909.

particulièrement sur la Pharmacodynamie et l'étude des actions médicamenteuses; une partie essentiellement pratique, consistant en de véritables leçons de choses. Ces *leçons du jeudi* sont bien connues des étudiants, qui y viennent nombreux pour voir de près, toucher, goûter, sentir les substances qui font partie du droguier et qu'ils ne connaissent que de réputation.

« L'empressement qu'ils mettent à assister à ces leçons montre mieux que toute espèce de raisonnement, qu'il s'agit là d'une forme d'enseignement particulièrement adaptée à leurs besoins réels.

« C'est en m'inspirant de ces besoins que je me suis moi-même efforcé de rendre aussi pratique que possible l'enseignement plus modeste dont je suis chargé pendant le semestre d'été. Le livre que je publie aujourd'hui est en somme la reproduction de mes conférences à la Faculté; j'ai dû, cela va de soi, en adapter la forme aux besoins du livre, mais j'ai cherché à en conserver autant que possible le plan et la méthode.

« Comme on le verra, le plan que j'ai adopté pour l'étude des substances médicamenteuses diffère essentiellement de celui qui est généralement suivi par les Pharmacologistes, en France du moins. Je ne veux point discuter ici la question de savoir quel est le meilleur système de la classification pour les médicaments : mon opinion est d'ailleurs qu'il n'en existe aucun de bon. Ce n'est donc pas une préoccupation de doctrine qui m'a engagé à adopter, de préférence à telle autre, la classification que j'exposerai plus loin; c'est une préoccupation d'un ordre tout différent. J'ai pensé qu'en rangeant les médicaments à composition définie d'après la place qu'ils occupent dans la classification chimique, leur étude me fournirait l'occasion de retracer, chemin faisant, les grandes lignes de la chimie, d'en rappeler les notions fondamentales, celles que tout médecin doit connaître sous peine de faire une thérapeutique empirique.

« Il est entendu qu'on ne peut pas exiger d'un médecin un savoir encyclopédique égal sur les différentes parties de la médecine; mais encore doit-il posséder, sur chacune de ces parties, l'essentiel de ce qu'il faut à un praticien. Or, il y a, en chimie comme dans les autres branches de la médecine, un minimum de connaissances qui sont essentielles. Où le médecin puise-t-il ses premières notions de chimie générale? Au P. C. N. Et puis, c'est fini, personne à la Faculté ne lui parle plus jamais de chimie générale et il arrive au quatrième ne sachant plus ce qu'est un alcool ou un phénol, confondant un glucoside et un alcaloïde, ayant oublié que le chlorure de sodium donne avec le nitrate d'argent un précipité insoluble, et tout disposé à associer dans une potion du tanin et un sel de fer. Peut-on lui demander à ce moment de reprendre un volumineux traité de chimie générale et de réapprendre ce qu'il a

déjà appris au début même de ses études médicales? Évidemment non. Mais si, à propos de chaque groupe de médicaments on lui rappelle, en peu de lignes, les quelques grands faits qui dominent l'histoire chimique de ce groupe de médicaments, il s'y intéressera volontiers et fera le petit effort nécessaire pour les retenir. Tel est le but que j'ai voulu atteindre en adoptant pour mes conférences, et en conservant dans ce livre le plan que je vais exposer.

« Je divise la Pharmacologie en deux grandes parties :

« 1° Pharmacologie générale;

« 2° Pharmacologie spéciale.

« J'entends par Pharmacologie générale l'ensemble des faits théoriques ou pratiques relatifs, non pas à tel ou tel médicament, mais aux médicaments en général : définition du médicament, administration, absorption, accumulation, élimination des médicaments, antagonisme et antidotisme, accoutumance et éréthisme médicamenteux, variabilité des actions médicamenteuses, médications générales.

« La Pharmacologie spéciale comprend l'étude individuelle, systématique, des médicaments. Il m'a semblé logique de grouper les médicaments de la manière suivante :

A. Médicaments à composition chimique définie :
  a) D'origine minérale,
  b) D'origine organique.
B. Médicaments d'origine végétale et leurs principes actifs.
C. Médicaments d'origine animale.

« Bien que beaucoup des principes actifs des végétaux (essences, glucosides, alcaloïdes) soient des principes chimiques définis, je n'ai pas cru devoir séparer leur étude de celle de la plante qui les fournit. Le plus souvent, en effet, l'histoire physiologique et les applications thérapeutiques des drogues végétales sont trop étroitement liées à celles des principes actifs qu'on en a retirés, pour qu'on puisse, sans s'exposer à des répétitions, en séparer l'étude.

« L'étude de chaque médicament est faite suivant un plan à peu près uniforme : état naturel, caractères physiques, chimiques et organoleptiques, action physiologique, applications thérapeutiques, modes d'administration, posologie, formulaire. Ce livre étant avant tout destiné à des médecins, j'ai laissé à peu près complètement de côté tout ce qui a trait au mode de préparation des médicaments; tout au plus ai-je indiqué le principe de la préparation de quelques médicaments, quand cette notion m'a paru présenter un intérêt quelconque pour le médecin.

« J'ajoute que beaucoup de médicaments étant en même temps des poisons, j'ai fait une large place à leur histoire toxicologique.

« Enfin, après avoir étudié les médicaments et les médications, j'ai résumé en quelques pages l'art de formuler.

« Cet ouvrage étant destiné à des étudiants et à des praticiens, je n'ai pas cru utile de faire connaître, à propos de chaque question, les sources bibliographiques auxquelles j'ai puisé; mais il eût été injuste de ne pas rappeler les noms de ceux qui, par leurs travaux, ont contribué au progrès de la Thérapeutique, et je me suis efforcé de n'en oublier aucun.

« En résumé, sans me préoccuper plus qu'il ne convient de la signification étroite des mots, j'ai voulu faire un livre pratique et utile.

« Ainsi que je l'ai dit plus haut, ce sont mes conférences que je publie. Je n'ai qu'un souhait à formuler : c'est que le livre rencontre auprès du public médical le même accueil bienveillant que mes auditeurs de la Faculté ont bien voulu faire à mes modestes conférences. »

1er janvier 1908.

Les Parasiticides. Leçons professées à la Faculté de médecine en 1912 et recueillies pour les *Archives de Parasitologie*, publiées par Raphaël Blanchard (t. XVI, un fasc. de 134 p. Asselin et Houzeau, éditeurs, Paris, 1913).

Il n'existait avant ces leçons aucun travail d'ensemble sur cette question. Nulle autre médication cependant, me semblait-il, ne méritait mieux une Monographie que la médication antiparasitaire envisagée à la lumière des découvertes récemment faites dans le domaine de la Chimiothérapie; et c'est cette Monographie que j'ai voulu écrire, et que j'ai écrite d'après une conception pharmacologique tout à fait personnelle de cette grande médication, conception que j'ai exposée dans la première de ces Leçons, qui est comme la Préface du Livre.

III. — Organisation des travaux pratiques de pharmacologie en matière médicale[1].

Je laisserai de côté ici tout ce qui a trait à l'organisation matérielle de ces travaux pratiques, dont le professeur Pouchet a bien voulu me confier la charge, et je me bornerai à exposer comment, d'accord avec lui, j'ai organisé et conduit cet enseignement nouveau.

L'enseignement des Travaux pratiques de Pharmacologie et de Matière médicale est destiné aux élèves de quatrième année et, en conformité des dispositions de l'article 19 du décret, il est sanctionné par un examen. Ces travaux pratiques ont lieu pendant le semestre d'été (1er mars au 30 juin). Nous nous sommes efforcés, le professeur Pouchet et moi, de condenser en un programme de dix-huit à vingt séances les matières de cet enseignement. C'est dire que nous avons dû limiter ces matières au minimum indispensable pour que l'étudiant puisse aborder avec fruit l'enseignement de la thérapeutique proprement dite, qui lui sera donné au cours de sa cinquième année d'études. Or, pour aborder avec fruit l'étude de la thérapeutique il importe évidemment d'avoir quelques notions sur les *opérations* pharmaceutiques les plus simples, de connaître les *formes* pharmaceutiques usuelles, de savoir reconnaître les *principaux médicaments*, de connaître enfin l'*action physiologique* des substances toxiques ou médicamenteuses les plus importantes.

C'est un enseignement de cet ordre que nous avons cherché à organiser, et j'en ferai mieux saisir le caractère pratique en donnant ici les sommaires de chacune des séances qu'il comporte :

Ire Séance[2]. — Conditions d'exercice de la Pharmacie par les médecins : Dispositions des articles 25 et 27 de la loi du 21 Germinal an XI. — Obligations des médecins exerçant la pharmacie. — Détention et vente des substances vénéneuses par les médecins : Loi du 12 juillet 1916 et décret du 14 septembre 1916. — Obligations morales des médecins exerçant la pharmacie dans les conditions et dans les limites fixées par la loi de Germinal.

1. Devenus obligatoires de par le décret du 11 janvier 1909, portant réorganisation des études médicales.
2. Les six premières leçons sont communes à toutes les séries.

II° Séance. — Notions élémentaires de pharmacie nécessaires à tout médecin : médicaments officinaux et médicaments magistraux. Opérations pharmaceutiques les plus usuelles.

Le Codex : ses origines, ses éditions successives; plan adopté pour la rédaction du Codex de 1908.

III° et IV° Séances. — Généralités sur les formes pharmaceutiques; la connaissance aommaire de ces formes est à la base de l'art de formuler.

Étude des différentes formes pharmaceutiques :

1° Formes pharmaceutiques plus particulièrement adaptées à l'obtention d'une action thérapeutique locale, ou tout au moins d'origine périphérique (action topique, action stimulante, action révulsive ou dérivative). Deux subdivisions :

a) Formes pharmaceutiques généralement employées pour exercer une de ces actions au niveau du tégument cutané :

Alcoolats, baumes, liniments, bains médicinaux, cataplasmes, caustiques, pommades, onguents, cérats, crèmes et glycérés; pâtes et colles des dermatologistes; emplâtres, sparadraps, taffetas, vernis, gazes.

b) Formes pharmaceutiques utilisées en vue d'exercer une action médicamenteuse au niveau d'une muqueuse plus ou moins facilement accessible :

Crayons médicamenteux, collyres, collutoires, gargarismes, lavements, suppositoires, ovules et péricols.

2° Formes pharmaceutiques adaptées à l'administration des médicaments par la voie sous-cutanée ou par la voie intraveineuse :

Solutés pour injections hypodermiques ou intraveineuses, huiles médicinales pour injections hypodermiques; sérums, ampoules.

3° Formes pharmaceutiques plus particulièrement appropriées à l'administration des médicaments par la voie stomacale :

Alcoolatures et teintures, potions, juleps, émulsions, loochs, sirops, vins médicinaux, mellites. Cachets et paquets médicamenteux, capsules, perles et globules, pilules et bols, granules. Eaux distillées médicinales. Extraits, électuaires, opiats.

V° Séance. — L'art de formuler. De la formule et de l'ordonnance. Règles pour la rédaction correcte d'une ordonnance. Règles particulières applicables à la prescription des substances des tableaux A et B annexés au décret du 14 septembre 1916.

Incompatibilités. Antagonisme et antidotisme. Principes de déontologie médico-pharmaceutique.

VI° Séance. — Méthodes et techniques employées en Pharmacodynamie.

A. — Pour l'étude des actions pharmacodynamiques à l'aide d'animaux entiers : *Hémodynamométrie. Cardiographie. Myographie. Rhéographie. Excitations nerveuses.*

B. — Pour l'étude de l'action de quelques substances sur des organes isolés : *Appareils de perfusion cardiaque. Dispositifs pour l'étude de quelques médicaments-poisons sur le muscle isolé.*

C. — Pour la détermination de l'équivalent antiseptique et de l'équivalent toxique.

Nota. — A partir de ce moment, les élèves étant en possession des connaissances de Pharmacologie proprement dite nécesssires pour l'emploi rstionnel des médicsments, on peut aborder avec plus de fruit, toujours du point de vue pratique, l'étude expérimentale des médicaments. Les élèves ayant dû suivre le cours msgistral du Professeur et la conférence de l'Agrégé, on doit considérer qu'ils sont en possession des connaissances théoriques relatives à l'action pharmacodynamique des principales substances médicsmenteuses et il n'y a pas lieu de refsire aux Travaux pratiques, du même point de vue, l'étude des médicaments, msis seulement de fixer dans l'esprit des élèves psr le moyen de l'expérimentation sur l'snimal, les faits qui ont été enseignés dans le Cours magistral touchant les actions phsrmacodynsmiques fondamentales propres à chaque groupe de médicaments. Reprendre ici, en effet, l'histoire théorique des médicsments, serait faire des Travaux pratiques une simple conférence, et ce serait encourager les élèves à déserter les jours théoriques, sous prétexte qu'ils font double emploi avec les Travaux prstiques.

VII° Séance. — Étude des *hypnoanesthésiques* et des *analgésiques.*

Première partie de la séance :

Rappel des propriétés générales de ces deux groupes pharmacologiques.
Reconnaissance des médicaments et produits suivants :

Chloroforme et eau chloroformée. Bromoforme et eau bromoformée. Éther

et sirop d'éther. Bromures de méthyle et d'éthyle; maniement des siphons renfermant ces produits. Cocaïne et succédanés.

Deuxième partie de la séance :

a) Démonstration des appareils de *Ricard* et d'*Ombrédane*.

b) Anesthésie générale d'un chien, de manière à faire suivre par les élèves l'ordre d'apparition des modifications fonctionnelles aboutissant à l'anesthésie confirmée.

c) Sur un autre animal on pratiquera d'abord l'analgésie locale de la muqueuse oculaire au moyen de la cocaïne (exemple d'analgésie par instillation), puis une analgésie régionale afin de pouvoir leur montrer la technique de Reclus et celle de Schleich.

Troisième partie de la séance :

Interrogations sur les matières enseignées aux séances précédentes. Rédactions d'ordonnances.

Nota. — Tel est le programme type d'une séance de travaux pratiques; désormais le plan général de chaque séance sera le même : dans la première partie le Chef dea Travaux rappelle en quelques mots les propriétés générales du ou des groupes de médicaments qui vont être étudiés au point de vue pratique et il indique aux élèves les caractères organoleptiques qui permettent de reconnaître soit lea médicaments qui se rattachent à ce groupe, aoit les préparations pharmaceutiques qui en dérivent, et qui leur aont présentés.

La deuxième partie de la séance est consacrée à l'étude expérimentale d'une ou de pluaieura des substances du groupe de médicaments considéré, qu'on choisit parmi les plua typiques, les plus caractéristiques du groupe. On lea expérimente sur l'animal suivant la technique la plus propre à objectiver la ou les propriétés fondamentales du groupe tout entier. Le cas échéant la démonstration expérimentale est complétée par l'examen et l'analyse de tracés pris d'avance.

VIII[e] Séance. — Étude des médicaments du groupe des *hypnotiques*.

Reconnaissances des médicaments suivants :

Chloral, sirop de chloral; principaux succédanés du chloral. Sulfonal, Paraldéhyde, Uréthane, Véronal.

EXPÉRIENCE A FAIRE :

Hypno-anesthésie du chien au moyen du chloralose, de manière à montrer aux élèves :

a) La technique de cette opération courante dans tout laboratoire.

b) Que les hypnotiques peuvent se comporter comme de véritables anesthésiques.

c) Les caractères bien particuliers de l'hypno-anesthésie chloralosique.

IXᵉ SÉANCE. — Étude des *modificateurs intellectuels*.

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE :

Pavot, Opium, Préparations opiacées officinales. Morphine, Codéine, Sirop de codéine, Haschich.

EXPÉRIENCES :

Démonstration des modifications respiratoires chez l'animal morphiné.

Xᵉ SÉANCE. — Étuda des *antipyrétiquas* at des *antitharmiques analgésiques*.

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE :

Quinine et ses principaux sels.
Antipyrine, Pyramidon, Cryogénine, Anilides.
Acide salicylique et ses *dérivés*.
Acide benzoïque et ses *dérivés*.

EXPÉRIENCES :

L'étude da ces médicaments ne comportant aucune démonstration physiologique expérimentale simple, d'un intérêt pratique immédiat, on se bornera à montrer aux élèves que les éthers de phénol du type salol ne sont pas dédoublés en milieu acide et le sont au contraire en milieu alcalin, ce qui est d'une grande importance au point de vue de l'interprétation de l'action de ces médicaments. On leur fera rechercher dans les urines quelques-uns des médicaments de ce groupe.

XIᵉ SÉANCE. — Étude des *Ranonculacées toxiques* et des *Vératrées.*

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE :

Aconit : plante entière et racines. Staphysaigre, Hellébore, Cévadille.

EXPÉRIENCES :

Démonstration de l'extrême toxicité de l'aconitine et de quelques-uns des signes pathognomoniques de l'intoxication par cette substance. (Expérience sur le cobaya.)

XIIᵉ SÉANCE. — Étude de quelques *modificateurs du systèma nerveux périphériqua* :

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE :

Fève de Calabar, feuilles de Jaborandi.
Feuilles de ciguë et semences.
Bulbes et semences de colchique, teinture de colchique.

EXPÉRIENCES :

Action de l'ésérine et de la pilocarpine sur la pupille.

Action sialagogue de la pilocarpine.

Démonstration, à l'aide de la grenouille, des effets de la cicutine, pour montrer l'action d'un poison à effet curarisant.

Étude du muscle vératrinisé.

XIII[e] SÉANCE. — Étude des médicaments *cardio-vasculaires.*

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE :

Digitale. Semences de strophantus.

Muguet, genêt.

Bulbe et squames de scille.

EXPÉRIENCES :

Démonstration sur le chien et sur la grenouille de l'action cardiotonique de la digitale.

XIV[e] SÉANCE. — Étude des *modificateurs de la circulation.*

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE :

Solution de chlorhydrate d'adrénaline (ses caractères).

Hydrastis et Hamamélis.

Ergot de seigle.

Nitrites et leurs dérivés.

EXPÉRIENCES :

Démonstration des effets de l'adrénaline.

XV[e] SÉANCE. — Étude des *Antispasmodiques* et des *modificateurs réflexes.*

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE :

Asa fœtida, Musc, Valériane. Camphre et dérivés. Feuilles et eau de laurier-cerise.

Bromure de potassium et bromoforme.

Belladone (plante entière).

EXPÉRIENCES :

Montrer l'incompatibilité de l'acide cyanhydrique et du calomel.

Démonstration de la mydriase atropinique.

XVI[e] SÉANCE. — Étude des *excitateurs réflexes.*

MÉDICAMENTS A RECONNAITRE.

Noix vomique, Fève de Saint-Ignace, Teinture de noix vomique et *gouttes amères de Baumé. Sels ammoniacaux.*

EXPÉRIENCES :

Démonstration sur la grenouille des effets convulsivants des faibles doses de strychnine et des effets paralysants des hautes doses.

Examen microscopique des poils qui recouvrent la noix vomique (utilité des caractères de ces poils pour la détermination de la poudre de noix vomique dans les cas d'empoisonnement par cette substance).

XVIIe, XVIIIe, XIXe et XXe Séances. — Après les seize premières séances il reste encore à étudier un certain nombre de groupes pharmacologiques importants : *modificateurs de la nutrition, purgatifs, vomitifs, anthelmintiques, antiseptiques* et *désinfectants*, quelques *modificateurs locaux*. Il serait impossible, dans les quatre dernières séances, de faire une étude complète de tous les médicaments qui se rattachent à ces groupes. Toutefois, comme l'étude pratique de la plupart de ces médicaments ne comporte pas de démonstrations expérimentales proprement dites, on peut consacrer à des exercices de reconnaissances la plus grande partie de ces quatre dernières séances, et ainsi on peut dire qu'en quittant les Travaux pratiques les élèves ont pu voir, goûter, sentir, et apprendre à formuler, la plupart des médicaments que le médecin peut avoir à utiliser dans la pratique.

III

TRAVAUX DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE OU PATHOLOGIQUE

Analyse du suc gastrique chez un malade atteint de dystrophie papillaire et pigmentaire (acanthosis nigricans). **(In *Thèse* de P. Couillaud, Paris, 1898.)**

La dystrophie papillaire et pigmentaire est une affection peut-être ancienne, mais qui, dans tous les cas, n'a été bien étudiée que depuis une trentaine d'années. C'est Pollitzer, assistant d'Unna, qui, en 1890, fit la description du premier cas connu. Depuis cette époque, plusieurs médecins, Janovsky, à Prague, Tchernogouboff, à Moscou, Darier à Paris, ont eu l'occasion d'observer et de décrire quelques cas (13 cas jusqu'en 1896) de cette singulière affection qui a aujourd'hui sa place marquée dans le cadre des dermatoses.

On manque encore actuellement de bases sérieuses pour établir l'étiologie de la dystrophie papillaire et pigmentaire.

Au point de vue pathogénique il semble qu'on doive considérer la carcinose stomacale comme cause première de la dermatose. Toutefois, dans aucun des cas observés jusqu'en 1896, l'examen du suc gastrique n'avait été pratiqué. Or, on sait toute la valeur diagnostique de cet examen dans les cas de carcinose stomacale.

L'un des malades qui ont fait l'objet des observations du docteur Couillaud étant entré dans le service de mon maître, M. le docteur A. Mathieu, je pus étudier le chimisme stomacal chez ce malade.

Voici le résultat très caractéristique d'une des analyses :

Repas d'Ewald. — Lavags préalabls.

LIQUIDE EXTRAIT AU BOUT D'UNE HEURE = 380cm3

ACIDITÉ = 1,21 P. 1 000	VOLUME DE L'ESTOMAC = 530cm3
ANALYSE :	RÉACTIONS :
T = 394	Vsrt Brilland. . . . . légère
H = 08	Liqusur de Fehling . . . . . marquée
C = 146	Réactif d'Uffshmann. . . . . —
F = 240	
H + C = 146 + 08 = 154	

En se basant sur les données de cette analyse et après un examen minutieux du malade, M. Mathieu fit le diagnostic de « carcinose stomacale greffée sur un ulcère ».

Deux cas de sable intestinal et d'entérite muco-membransuss. (En collaboration avec M. le doctsur A. Mathieu, médscin des hôpitaux. *Soc. méd. des hôp.*, 22 mai 1896.)

L'expression de sable intestinal est due au professeur Laboulbène qui, dans un travail paru en 1873, dans les *Archives de médecine*, en rapporta six cas. Depuis la publication de Laboulbène, quelques autres médecins, Bioggi (de Porto-Rico), Marquez (d'Hyères), Mongour (de Bordeaux), apportèrent de nouvelles observations de sable intestinal. Toutefois, jusqu'à notre travail, le chapitre lithiase intestinale ne figurait dans aucun traité de pathologie.

Dans l'étude que nous avons publiée, nous avons appelé l'attention sur plusieurs points importants. D'abord sur ce fait que la composition chimique de ces concrétions intestinales présente dans tous les cas publiés une remarquable analogie. Ce qui y prédomine, ce sont les sels de chaux et plus particulièrement le phosphate. La quantité de phosphate de magnésie est plus variable; parfois on n'y en rencontre que des traces.

En outre, frappés de la fréquence de l'entérite muco-membraneuse dans les cas de sable intestinal parvenus à notre connaissance, nous nous sommes demandé si, dans cette association si fréquente, il n'y a pas autre chose qu'une simple coïncidence, s'il n'y a pas une relation de cause à effet.

En nous appuyant sur des considérations qu'il serait trop long de développer

ici, nous avons émis l'hypothèse que la production du sable à base de phosphate de chaux n'était peut-être que l'exagération d'un processus normal.

Enfin, nous avons terminé ce travail en appelant l'attention sur un point intéressant relativement au diagnostic différentiel. Dans l'un des deux cas que nous avons observés, on avait porté le diagnostic de coliques hépatiques en raison des crises douloureuses, de l'augmentation du volume du foie, et de la présence de sable dans les fèces. Tout cela, pensons-nous, peut s'expliquer par l'existence d'une colite muco-membraneuse et de sable intestinal.

La colite muco-membraneuse donne parfois lieu à des douleurs paroxystiques qui, lorsqu'elles siègent immédiatement au-dessous du foie, peuvent simuler la colique hépatique frustre; le foie présente de temps en temps chez ces malades des poussées congestives dont la cause première est sans doute l'entérite. Dans ces conditions il ne survient pas d'ictère et l'analyse des concrétions rejetées par l'intestin montre qu'elles ne renferment ni matière colorante de la bile, ni cholestérine.

Ce diagnostic n'est pas sans importance pour les indications thérapeutiques. Il n'est pas démontré, en effet, par exemple, que la cure à Vichy, si utile en cas de lithiase biliaire, soit aussi bienfaisante quand il s'agit de lithiase intestinale.

Sur quelques points relatifs à l'histoire physiologique de l'inuline chez les animaux. (*C. R. Soc. de Biolog.*, t. LII, 5 mai 1900.)

Cette note préliminaire avait été présentée à la Société de Biologie à la demande de Dastre à qui j'avais demandé d'accepter mon travail comme Thèse de doctorat ès sciences. Elle avait pour but d'établir la priorité de mes recherches et leur état d'avancement par rapport à des recherches analogues poursuivies au même moment par un de ses élèves dans son laboratoire. Par cette note je pus établir l'antériorité de mon travail et Dastre, donnant ainsi un bel exemple de son souci de l'impartialité, voulut bien m'autoriser à le présenter comme Thèse de doctorat ès sciences naturelles et en accepter la présidence.

Analyse d'un liquide de kyste mésentérique. (En collaboration avec M. R. Bonneau. *Journal de pharmacie et de chimie*, 6e série, t. XI, p. 535.)

La littérature chirurgicale ne relate qu'un petit nombre d'observations de kystes du mésentère et aucune de ces observations n'est accompagnée de l'analyse chimique détaillée du liquide retiré de ces kystes. Les auteurs se contentent de dire que ce liquide contient de l'albumine et pas de fibrine.

Nous avons eu l'occasion d'étudier le liquide provenant d'une tumeur de cette nature opérée par le professeur Hartmann.

L'analyse brute a donné les résultats suivants pour la composition centésimale :

Eau	94,14
Matières albuminoïdes	4,15
Matières grasses	0,45
Matières extractives	0,77
Résidu fixe	5,86
Cendres (sulfates, phosphates, chlorures)	0,49

En somme, au point de vue de sa composition centésimale, ce liquide ne présente aucune particularité qui mérite d'être retenue. Il n'en est pas de même si on le considère au point de vue qualitatif, notamment en ce qui concerne la nature des matières albuminoïdes trouvées.

L'étude de l'action de la chaleur et des acides étendus, de l'acide acétique, de l'alcool, du sulfate de magnésie à saturation, etc., nous a montré d'abord que ce que nous avions compté comme matière albuminoïde est constitué pour une part, mais pour une part très faible, par une substance du groupe des matières albuminoïdes proprement dites (albumines — globulines — caséines). La plus grande partie de la matière dont il s'agit était constituée par une substance appartenant au groupe des mucines ou glycoprotéines. L'examen approfondi de cette substance nous a permis de conclure que le liquide que nous avons examiné (et probablement tous les liquides ayant la même origine) présentent une composition complexe. Pour ne parler que des matières albuminoïdes, ces matières sont constituées :

1° Par une faible quantité de sérine, de globulines ou de caséine ;

2° En majeure partie, par une substance mucilagineuse qui rappelle dans ses traits essentiels la substance qu'on décrit sous le nom de pseudo-mucine et qui serait identique à la mucine sécrétée par la vésicule biliaire.

Enfin, il est possible que la matière albuminoïde que M. Patein a décrite sous le nom d'alcalisérალbumine s'y rencontre aussi.

Recherches physiologiques sur l'inulase et sur l'inuline. (Thèse pour le doctorat ès sciences, Paris, 1900.)

Parmi les matières de réserve élaborées par les végétaux pour leur servir ultérieurement d'aliment et qui sont aussi utilisées pour l'alimentation de l'homme et des animaux, les plus répandues et les plus importantes sont assurément l'amidon et le sucre de canne.

On sait cependant depuis longtemps que, dans certaines familles végétales, notamment chez les Composées, on rencontre à la place de l'amidon un hydrate de carbone particulier, l'inuline. Pendant longtemps, on a cru que l'inuline était l'apanage de la seule famille des Synanthérées; mais des travaux accomplis dans ces dernières années ont montré que cet hydrate de carbone est beaucoup plus répandu qu'on ne l'avait cru jusqu'ici.

Tous ces végétaux contiennent en même temps un ferment spécial, découvert par Green dans les tubercules des topinambours en germination, et que Bourquelot, le premier, a retrouvé dans le liquide polydiastasique sécrété par l'*Aspergillus niger*.

Parmi les végétaux qui contiennent de l'inuline, un assez grand nombre concourent à la nourriture de l'homme et des animaux. Le rôle de l'inuline dans les phénomènes de la nutrition nous apparaît donc aujourd'hui comme beaucoup plus général et beaucoup plus important qu'on ne l'avait d'abord soupçonné, et, dès lors, un intérêt plus grand s'attachait à la connaissance exacte du mécanisme de ces phénomènes. Or, jusqu'au présent travail, on ne savait rien au sujet du mécanisme de l'assimilation de l'inuline chez les animaux. Fallait-il admettre que l'inuline, qui n'est pas directement assimilable par les plantes, pouvait l'être par les animaux? C'était improbable. Dès lors, par quel mécanisme le devenait-elle? Y avait-il, chez les animaux comme chez les végétaux, un ferment hydrolisant particulier pour cet hydrate de carbone? Si ce ferment existait, où était son siège? La sécrétion en était-elle normale et continue comme celle de l'invertine et de l'amylase, ou bien l'inulase apparaissait-elle seulement sous l'influence du régime inulacé?

Ce dernier point était particulièrement intéressant à étudier. Il touche, en effet, à l'un des problèmes les plus importants de la physiologie générale, celui de savoir dans quelle mesure les phénomènes de sécrétion diastasique sont liés aux conditions d'alimentation de la cellule, ou plus généralement aux conditions d'alimentation d'un organisme. Cette question d'une relation de cause à effet entre la nature de l'aliment et la marche des sécrétions diastasiques n'étant pas close, il y a grand intérêt à apporter dans cet ordre d'idées le plus possible de faits nouveaux.

Tel a été le point de départ de mes recherches. Mon travail comprend trois parties : dans une *première partie*, après un exposé des recherches antérieures faites sur l'inulase, je fais connaître les résultats auxquels m'a conduit l'étude systématique de ce ferment.

Dans une *deuxième partie*, je m'occupe du mécanisme de l'assimilation de l'inuline chez les animaux; j'étudie la destinée de l'inuline introduite directement dans le sang, je recherche l'action d'un certain nombre d'acides étendus

sur cette substance et enfin j'expose le résultat des recherches que j'ai entreprises chez un certain nombre d'animaux (chien, lapin, cobaye, porc, bœuf, oiseaux, etc.) dans le but de rechercher l'inulase dans les différentes parties du tube digestif, soit que ces animaux aient été laissés à leur régime ordinaire, soient qu'ils aient été soumis pendant un temps plus ou moins long à un régime inulacé.

Enfin dans une *dernière partie*, j'étudie l'influence du régime inulacé sur la nature et les proportions des hydrates de carbone (sucre et glycogène) qu'on rencontre soit dans le sang, soit dans le foie, soit dans les muscles.

I

Spécificité de l'inulase.

Le problème de la spécificité d'une diastase se pose toujours au début d'une étude sur cette diastase. En ce qui concerne l'inulase, Green avait bien établi que cette diastase est différente de l'amylase, et Bourquelot avait montré qu'elle est différente de la tréhalase; mais dans le mélange de diastases que produit l'*Aspergillus* cultivé sur le liquide de Raulin, on trouve encore de la maltase et de l'émulsine. Sans doute, au premier abord, l'hypothèse d'une action commune possible de l'inulase et de l'émulsine semblait assez improbable, mais on ne devait pas oublier que Fischer avait montré que si la sucrase ne dédoublait pas l'amygdaline suivant l'équation classique, elle était pourtant capable d'en détacher la molécule de glucose, et que d'autre part Merck avait montré que l'émulsine pouvait hydroliser, non pas seulement des glucosides comme l'amygdaline, la salicine, etc., mais aussi des corps comme la β. méthylglucose et des sucres comme le lactose. Il importait donc d'essayer de différencier l'inulase de la maltase, d'nne part, et de l'émulsine d'autre part, et c'est ce que j'ai réussi à faire.

II

Étude systématique de l'inulase.

L'étude systématique d'une diastase est en réalité un problème extrêmement compliqué. Il est inexact, en effet, comme on le fait quelquefois, de confondre toujours en une seule les actions parfois très différentes que les divers agents physiques ou chimiques peuvent exercer soit sur le ferment lui-même, soit sur la marche, sur l'allure du phénomène qu'il détermine. Du fait, par exemple, que sous l'influence d'un agent donné et dans des conditions déterminées, on

a constaté l'arrêt d'un phénomène de fermentation, il ne faut pas conclure que l'activité biologique du ferment est définitivement atteinte. Il peut arriver, en effet, que, dans les conditions observées, l'activité du ferment soit seulement suspendue, devenue latente, et qu'elle soit prête à se manifester de nouveau quand on aura fait disparaître la cause perturbatrice intervenue.

Dans toutes mes expériences je me suis inspiré de ces considérations. Je me bornerai à indiquer ici que dans cette partie de mon travail, j'ai étudié les points suivants :

a) *Influence de la température.*
   A. Sur le ferment lui-même.
   B. Sur la marche de la fermentation de l'inuline.

b) *Influence de la filtration sur le pouvoir saccharifiant de l'inulase.*

c) *Influence de différents agents chimiques sur l'action de l'inulase.*

III

Recherches sur le mécanisme de l'assimilation de l'inuline chez les animaux.

Ainsi, l'inulase est bien un ferment spécifique et le ferment apparaît au moment de la germination chez les végétaux renfermant de l'inuline comme matière de réserve; de plus, on le retrouve dans le mélange diastasifère complexe sécrété par l'*Aspergillus niger*, et cela quel que soit l'hydrate de carbone mis à la disposition de cet organisme inférieur.

Ces faits montrent, qu'en ce qui concerne les végétaux, la molécule d'inuline n'est pas directement assimilable et qu'elle ne peut le devenir qu'à la condition de subir un dédoublement l'amenant au terme glucose (lévulose), dédoublement qui s'accomplit ici sous l'influence d'une diastase.

Une question se posait dès lors, celle de savoir si, chez les animaux, la digestion de l'inuline, autrement dit son absorption et son assimilation, sont soumises aux mêmes lois que chez les végétaux, ou si, au contraire, chez les animaux, ces phénomènes s'accomplissent en vertu d'un processus différent de celui que les végétaux mettent en œuvre.

D'une part, en effet, l'inuline étant en somme un hydrate de carbone soluble et dialysable, on peut concevoir qu'elle soit directement absorbée.

D'autre part, la saccharification de l'inuline peut s'accomplir indépendamment de l'intervention d'une diastase; elle peut avoir lieu comme je l'ai montré sous l'influence de solutions très diluées de certains acides. A vrai dire, les connaissances que nous possédons sur la biologie générale des êtres

vivants nous conduisent à admettre la doctrine de l'unité des actions nutritives chez tous ces êtres, qu'il s'agisse d'un organisme élémentaire, monocellulaire ou qu'il s'agisse d'un organisme infiniment complexe. Jusqu'ici, en effet, on a retrouvé dans le règne végétal toutes les diastases qu'on a rencontrées dans le règne animal. Par contre on connaît dans le règne végétal des diastases qu'on n'a pas encore signalées dans le règne animal. L'inulase était précisément de ce nombre.

Il était donc intéressant de rechercher si, soit normalement, soit dans certaines conditions, sous certaines influences notamment, on ne l'y rencontrerait pas.

C'est à l'étude des différents problèmes que je viens de poser qu'a été consacrée la troisième partie de mon travail.

1. Destinée de l'inuline introduite directement dans le sang. — Mes premières expériences ont été faites avec l'inuline des Synanthérées. Plus tard je me suis adressé non plus à l'inuline retirée du Dahlia ou du Topinambour, mais à l'inuline soluble découverte par M. Chevastelon dans un certain nombre de monocotylédones : Ail, Tubéreuse, Asphodèle. Cette inuline d'ail, à la solubilité près, présente les caractères essentiels de l'inuline de topinambour. Elle a un pouvoir rotatoire égal à — 39°; elle s'hydrate avec la plus grande facilité sous l'influence des acides étendus ou sous l'influence de l'inulase; elle ne fermente pas directement sous l'influence des levures, que ces levures soient inversives ou non; enfin elle n'est pas directement assimilable par les végétaux. Cette inuline se prêtait donc admirablement à l'étude de la question qu'il s'agissait d'élucider.

Sur les conseils de Dastre j'ai adopté pour l'introduction de la substance dans l'organisme, non pas la voie veineuse comme je l'avais fait précédemment, mais la voie péritonéale.

Ces nouvelles expériences sont venues confirmer et renforcer les résultats que j'avais précédemment obtenus en montrant que l'on retrouve inaltérée dans les urines la presque totalité de l'inuline injectée dans les veines ou introduite dans la cavité péritonéale. On en peut conclure que l'inuline n'est pas directement assimilable par l'organisme et que, chez les animaux comme chez les végétaux, cet hydrate de carbone ne devient utilisable qu'après qu'il a subi un dédoublement préalable en molécules plus simples, c'est-à-dire en lévulose. Or ce dédoublement peut s'accomplir par deux processus différents : 1° par l'action des acides étendus; 2° par l'action d'un ferment.

Chez les végétaux, c'est par une action diastasique que s'accomplit le dédoublement. En est-il de même chez les animaux? Pour répondre à cette

question, il convenait : 1° d'étudier l'action des acides étendus sur l'inuline lorsque ces acides sont pris dans des conditions physiologiques; 2° d'étudier l'action des différents sucs digestifs sur l'inuline.

2. Action de quelques acides étendus sur l'inuline. — *Acide chlorhydrique.* — Bien que le rôle le plus important de l'acide chlorhydrique du suc gastrique consiste à aider l'action de la pepsine sur les matières albuminoïdes, il n'est pas douteux qu'il peut aussi avoir une action propre dans la digestion de certains hydrates de carbone.

Déjà, en 1855, Claude Bernard pensait que le sucre de canne était dédoublé par le suc gastrique.

Bourquelot à propos de son travail sur le maltose, a eu l'occasion d'étudier comparativement l'action de l'acide chlorhydrique étendu sur des solutions de sucre de canne et de maltose. Il a vu que l'acide chlorhydrique à 0,20 p. 100 est sans action sur le maltose, mais qu'il intervertit complètement, en moins de dix-huit heures, une solution de saccharose à 0,50 p. 100.

Il y avait donc lieu d'étudier tout d'abord l'action de l'acide chlorydrique étendu sur l'inuline.

Cette étude m'a montré qu'à la température de 38° l'acide chlorhydrique à 0,20 d'acide chlorhydrique (HCl) p. 100 saccharifie assez rapidement et complètement cet hydrate de carbone. L'acide lactique à 0,493 p. 100 (=0,20 HCl) dans les mêmes conditions, ne dédouble pas l'inuline.

L'acide carbonique à la pression ordinaire est sans action.

Un suc gastrique dont l'acidité totale correspond à 0,20 p. 100 HCl peut facilement saccharifier l'inuline.

Est-ce à dire pour cela que l'action saccharifiante de l'acide chlorhydrique sur l'inuline soit le mécanisme physiologique normal en vertu duquel cet hydrate de carbone devient assimilable? Il serait prématuré de conclure dès maintenant dans ce sens.

Bourquelot avait démontré que l'acide chlorhydrique à 0,20 p. 100 intervertit rapidement et peut intervertir complètement le sucre de canne. Il ne s'en suivait pas pour cela que l'acide chlorhydrique du suc gastrique fut le véritable agent physiologique de l'assimilation du sucre de canne. Nous savons au contraire que le véritable dédoublement, la véritable digestion du sucre de canne, s'effectue dans l'intestin moyen sous l'influence de l'invertine sécrétée par cette portion du tube digestif. Rien ne prouve qu'il n'en peut pas être de même pour l'inuline, et en tous cas, avant de conclure que le suc gastrique est l'agent physiologique normal de la saccharification de l'inuline, il convenait d'examiner l'action des différents sucs digestifs sur cet hydrate de carbone.

3. **Action sur l'inuline, des sucs digestifs d'animaux soumis à un régime ordinaire.** — J'ai d'abord montré que ni la salive, ni une pancréatine commerciale active sur l'amidon, n'étaient actives sur l'inuline, puis que le liquide de macération du pancréas d'un lapin à jeun depuis la veille ne contenait pas davantage de ferment capable de saccharifier l'inuline.

Suc intestinal d'animal à jeun. — La muqueuse intestinale sécrète au moins deux diastases, une diastase inversive et une diastase capable de dédoubler le maltose. Il y avait donc lieu de rechercher comment se comporte cette muqueuse à l'égard de l'inuline. Comme Bourquelot l'avait fait pour le maltose, j'ai étudié séparément la portion duodénale. la portion moyenne et la portion terminale de l'intestin grêle.

Ces expériences ont été négatives. On peut donc affirmer que chez le lapin, et dans les conditions que j'ai rapportées, c'est-à-dire chez l'animal soumis à un régime ordinaire, herbacé ou amylacé, et pris à jeun, il n'existe, ni dans le pancréas, ni dans l'intestin grêle, ni dans le gros intestin, de diastase capable de saccharifier l'inuline.

4. **Examen des sucs digestifs chez ls mêms animal en digestion.** — La sécrétion glandulaire des ferments solubles digestifs paraît être une fonction continue; autrement dit il paraît démontré qu'elle ne cesse pas, même en dehors de l'accomplissement du travail de la digestion. Toutefois si la sécrétion de l'appareil digestif glandulaire est une fonction continue, il n'est pas douteux cependant qu'elle varie d'intensité suivant le moment où on la considère. D'une manière générale on peut dire que cette sécrétion, très active, la plus active possible au moment de la digestion, l'est beaucoup moins en dehors de l'accomplissement de ce travail. Pour n'en citer qu'une preuve je rappellerai que Bourquelot a montré que, tandis que la portion moyenne de l'intestin grêle d'un lapin à jeun depuis la veille n'avait pu en vingt-quatre heures dédoubler que 20 p. 100 de maltose, la même portion prise chez un lapin en pleine digestion avait, en dix-huit heures, dédoublé 70 p. 100 du maltose mis en expérience.

Il a également montré que le pancréas du même animal à jeun était incapable de dédoubler le maltose alors que le pancréas de l'animal en digestion pouvait dédoubler ce sucre.

J'ai donc répété, soit avec le pancréas, soit avec l'intestin grêle du lapin en digestion, la même série d'expériences que j'avais faites avec le pancréas et l'intestin grêle du même animal à jeun. Les résultats ont été les mêmes.

L'appareil digestif glandulaire du lapin, soit en dehors, soit pendant l'acte de la digestion ne sécrète donc pas d'inulase.

J'ai examiné au même point de vue l'appareil digestif d'un certain nombre d'autres animaux. Les recherches faites chez le cobaye, chez le bœuf, chez le porc, chez le chien, chez les oiseaux, me permettent d'affirmer qu'on ne trouve d'inulase dans le tube digestif d'aucun de ces animaux.

Je crois qu'on peut conclure de ces recherches que l'inulase ne figure pas parmi les ferments solubles sécrétés normalement par l'appareil digestif des animaux supérieurs.

5. **Action sur l'inuline, des sucs digestifs d'animaux soumis à un régime exclusivement inulacé.** — C'est ici que se posait la question de savoir si, sous l'influence d'un régime spécial, d'un régime inulacé, l'appareil digestif glandulaire ne s'adapterait pas aux conditions nouvelles apportées par ce régime.

A ce dernier point, en effet, se rattache une question doctrinale d'une grande importance et qui n'est pas complètement résolue. Cette question est celle qui se rapporte aux causes qui influent sur la sécrétion des diastases et qui a été si nettement formulée par Duclaux : « Soit une cellule pouvant vivre aux dépens de diverses substances qui, comme le sucre candi, l'amidon, la caséine, ont besoin, avant de devenir assimilables, alimentaires, de subir l'action d'une diastase spéciale à chacune d'elles. Cette cellule sécrète-t-elle d'une façon constante et en quelque sorte nécessaire toutes les diastases qu'elle a le pouvoir ou l'occasion d'utiliser, ou bien la production de ces diastases est-elle intermittente, subordonnée aux conditions d'alimentation et liée à la présence de l'aliment qu'il s'agit de digérer? En d'autres termes cette cellule sécrète-t-elle à la fois toutes ces diastases ou seulement chacune d'elles au fur et à mesure de ses besoins? »

A vrai dire, un certain nombre de faits, les uns déjà anciens, les autres plus récents, semblent plaider en faveur de la sécrétion simultanée des diastases.

Pourtant on connaît aussi des faits bien observés et qui semblent indiquer que, en ce qui concerne le point spécial de la sécrétion des diastases, le fonctionnement de la cellule est loin d'être indépendant de la nature de l'aliment. On sait par exemple, depuis les belles recherches de Brown et Morris, que les cellules du scutellum du grain d'orge en germination ne donnent pas ou donnent moins d'amylase lorsqu'on les fait vivre sur un support nutritif sucré. Il s'agit ici à vrai dire d'un phénomène un peu particulier, puisque le sucre dont il s'agit est en somme un des produits du dédoublement de l'aliment normal de la jeune plante.

D'ailleurs, toujours dans le même ordre d'idées, l'étude de *l'Aspergillus niger* semble montrer que chez ce végétal la cellule ne se préoccupe que bien secon-

dairement du milieu nutritif qui lui est offert et que, dans tous les cas, elle sécrète en même temps plusieurs diastases. Bourquelot a montré qu'on y pouvait trouver à la fois de la diastase, de la tréhalase, de la maltase, de l'inulase. Gérard y a trouvé de l'émulsine. De plus j'ai vu moi-même que la sécrétion de l'inulase par ce champignon était indépendante de la nature de l'aliment hydrocarboné qu'on mettait à sa disposition.

Dans ce qui précède il n'a été question que d'organismes inférieurs. Comment, au point de vue qui nous occupe, les choses se passent-elles chez les animaux supérieurs ? Les phénomènes de sécrétion diastasique sont-ils dépendants ou indépendants de la nature de l'aliment ?

Ici les choses sont naturellement plus compliquées parce qu'intervient dans ces phénomènes une influence toute spéciale, l'influence du système nerveux. Toutefois, s'il n'est pas douteux que cette influence nerveuse soit considérable sur les sécrétions digestives chez les animaux supérieurs, on ne doit pourtant pas admettre qu'elle soit toujours prépondérante et plus puissante que l'influence purement chimique de la nature de l'aliment.

Les expériences de Vassilieff ont bien montré que l'influence de l'aliment était réelle sur la sécrétion des diastases pancréatiques, mais il s'agit en somme là de variations quantitatives, de variations portant sur la sécrétion des diastases qu'on rencontre normalement chez les animaux supérieurs.

Le problème est plus nouveau et autrement intéressant, qui consiste à rechercher si un organisme supérieur peut, sous l'influence d'un aliment donné, sécréter la diastase spécifique de cet aliment alors que normalement il ne sécrète pas cette diastase.

Comment se comportent à cet égard les animaux supérieurs ? Pour étudier une semblable question, certaines conditions étaient nécessaires.

Il fallait :

1° Que la substance dont on voulait étudier l'influence fit ou put faire partie de l'alimentation normale des animaux en expérience ;

2° Que cette substance ne puisse devenir aliment qu'à la condition de subir une simplification moléculaire pouvant s'accomplir et s'accomplissant sûrement dans certains cas sous l'influence d'une diastase ;

3° Que cette diastase soit une diastase vraiment spécifique ;

4° Enfin qu'elle ne fasse pas partie normalement des sécrétions diastasiques élaborées par les animaux considérés.

Toutes ces conditions se trouvaient réalisées avec l'hydrate de carbone et le ferment qui nous occupent.

Mes expériences ont porté sur quatre espèces d'animaux : le *bœuf*, le *lapin*, le *chien* et le *canard*. Tous ces animaux ne s'accommodent pas également

bien d'une nourriture exclusivement inulacée : toutefois j'ai pu nourrir pendant plusieurs mois des chiens et des lapins uniquement avec des topinambours.

Ces expériences ne sauraient être même simplement résumées ici, et je dois me borner à l'énoncé de la conclusion que j'en avais tirée, à savoir, que si chez les animaux supérieurs la nature de l'aliment a une influence certaine sur la marche des sécrétions diastasiques alors qu'il s'agit de diastases préexistantes, cette influence est nulle quand il s'agit de diastases n'existant pas normalement chez les animaux. La nature de l'aliment détermine *quantitativement* des variations dans la sécrétion des diastases, elle ne détermine pas *qualitativement* des variations de même ordre.

Ces expériences ne veulent pas dire cependant que chez les animaux supérieurs la fonction physiologique représentée par la sécrétion des diastases digestives soit une fonction physiologique immuable ; elles signifient seulement que dans les conditions de temps et de durée que nous avons observées, cette fonction physiologique ne s'est pas adaptée aux conditions nouvelles apportées par l'aliment. Rien ne prouve en effet que, de même qu'avec le temps et sous des influences déterminées, on peut voir chez les animaux apparaître, disparaître, ou tout au moins se modifier certains caractères morphologiques ou anatomiques, de même avec le temps et sous l'influence de l'aliment on ne verrait pas se modifier la nature des sécrétions diastasiques. Mais ce sont là des hypothèses, et des hypothèses qu'il sera bien difficile de vérifier expérimentalement.

IV

Influence du régime inulacé sur les variations quantitatives ou qualitatives du sucre ou du glycogène.

Bien que, dans l'ordre des phénomènes de la nutrition, la fonction glycogénique soit l'une des plus importantes, sinon la plus importante des fonctions physiologiques, elle n'est pas encore connue d'une manière précise. On peut dire, je crois, qu'elle est encore aujourd'hui, à peu de chose près, au point où si rapidement et si génialement Claude Bernard l'avait portée.

Claude Bernard avait envisagé à peu près tous les problèmes qui peuvent se poser à propos de la formation et de la destinée du glycogène. Il avait été notamment très préoccupé par la question de savoir si les sucres, en somme très nombreux, qui font ou qui peuvent faire partie de l'alimentation des animaux, aboutissent tous à un seul et même glycogène. Il avait même nourri des lapins pendant un certain temps avec de la betterave et s'était demandé s'il trouverait dans le foie du glycogène transformable en suc interverti. Le résultat

n'avait pas répondu à son attente : le sucre du foie déviait fortement à droite la lumière polarisée et ne trahissait par aucun indice une source présumée de saccharose. « On pourrait, dit-il, continuer les mêmes expériences avec des topinambours dont la matière féculente donne un sucre déviant à gauche. »

Ce sont précisément ces expériences que j'ai entreprises dans cette partie de mon travail. Elles m'ont montré que dans tous les cas le sucre provenant de l'hydrolise du glycogène était du glucose.

V

Dosage du sucre dans le sang d'animaux soumis à un régime inulacé.

J'ai tenu néanmoins à voir si chez les animaux soumis à ce régime on observait des variations notables dans la quantité du sucre qu'on trouve normalement dans le sang. Cette quantité n'a comme on sait rien d'invariable ; toutefois elle se maintient à peu près constamment, dans les conditions ordinaires de la vie, dans des limites assez étroites.

J'ai trouvé dans le sang des différents animaux que j'ai examinés à ce point de vue des quantités de sucre variant entre 1 gr. 24 et 1 gr. 42. Comme on le voit d'après ces chiffres, le régime inulacé paraît ne pas modifier la quantité de matière sucrée qu'on rencontre dans le sang.

Résumé et Conclusions.

Je résumerai aussi brièvement que possible les principaux résultats auxquels je suis arrivé dans ce travail.

1° Après avoir établi que l'inulase est un ferment vraiment spécifique, j'ai étudié l'influence exercée par un certain nombre d'agents physiques ou chimiques soit sur la diastase elle-même, soit sur la marche du phénomène fermentatif qu'elle détermine ;

2° J'ai montré qu'en dehors d'un certain nombre de Champignons inférieurs qui paraissent la sécréter d'une façon normale en même temps que la plupart des autres ferments diastasiques, l'inulase ne paraît exister que chez les végétaux qui renferment de l'inuline comme matière de réserve ; que dans tous les cas, on ne la rencontre dans aucune partie de l'appareil digestif des animaux supérieurs, même après que ces animaux ont été soumis pendant un temps assez long à un régime exclusivement inulacé ;

3° J'ai étudié l'action d'un certain nombre d'acides étendus (minéraux ou

organiques) sur l'inuline, et fait voir que cet hydrate de carbone était très facilement saccharifié par ces acides et cela dans des conditions de dilution ou de température aussi voisines que possible de celles qui se trouvent réalisées dans l'organisme animal ;

4° En injectant directement dans le sang des solutions d'inuline et en montrant que la plus grande partie de ce corps passait inaltéré dans les urines, j'ai établi que cette substance n'était pas directement assimilable par l'organisme ;

5° En me basant, soit sur des analyses effectuées sur le contenu gastrique après un repas exclusivement inulacé, soit sur des considérations tirées des observations mentionnées plus haut, je suis arrivé à cette conclusion que, chez les animaux, le suc gastrique est l'agent physiologique normal de la saccharification de l'inuline ;

6° J'ai montré enfin que le régime inulacé ne paraissait pas amener chez les animaux de variations qualitatives ou quantitatives sensibles, soit dans le sucre du sang, soit dans le glycogène du foie. Le glycogène extrait du foie d'animaux soumis pendant plus d'un mois à un régime exclusivement inulacé donne par hydrolise un glucose dextrogyre, absolument comme si ces animaux avaient été soumis à un régime herbacé ou amylacé.

De cet ensemble de recherches se dégagent un certain nombre de faits intéressant non seulement l'histoire spéciale de l'inulase, mais aussi la Biologie générale. C'est d'abord que chez les êtres vivants, les phénomènes de la nutrition — je veux dire les phénomènes immédiats — ne s'accomplissent pas toujours et nécessairement en vertu d'un processus chimico-physiologique unique ; c'est ensuite, que tandis que chez certains organismes inférieurs la nature des sécrétions diastasiques paraît étroitement subordonnée à la nature de l'aliment, chez les organismes supérieurs, chez les animaux, l'influence de l'aliment ne paraît pas capable de modifier essentiellement les sécrétions diastasiques.

Analyse de concrétions ossiformes trouvées dans la cavité d'un goitre kystique. (En collaboration avec M. R. Bonneau. *Journal de pharmacie et de chimie*, 6e série, t. XII, p. 266.)

Il s'agit d'un homme de cinquante-neuf ans, entré à l'hospice d'Ivry pour une tumeur située sur la partie médiane et moyenne du cou et sur laquelle on porta le diagnostic de goitre kystique suppuré, ouvert dans le larynx. Quelques jours après son entrée à l'hôpital, malgré une incision hâtive de la poche purulente, le malade mourut.

A l'autopsie, au moment où on ouvrit la poche, on fut surpris de rencontrer dans son intérieur, au milieu d'une petite quantité de pus séreux extrêmement fétide, des masses irrégulières, déchiquetées, de coloration grisâtre à la surface, et dans l'intérieur desquelles étaient de petits corps jaunâtres, à bords irréguliers, découpés en dents plus ou mois aiguës, de volume oscillant entre 2 et 8 millimètres, de consistance ferme comme l'os, et qui rendaient d'ailleurs un cliquetis presque métallique quand on les laissait tomber sur la table en zinc de l'amphithéâtre. Nous avons pu réunir 20 à 25 de ces concrétions ossiformes. L'analyse chimique a montré que, qualitativement et quantitativement, ces concrétions avaient la composition normale du tissu osseux. Traitées par HCl dilué, elles laissaient comme résidu un substratum d'apparence cartilagineuse.

L'examen microscopique de ce substratum d'apparence cartilagineuse fut confié à deux savants histologistes, l'un se prononça en faveur de la nature cartilagineuse vraie de la pièce; le second ne fut pas de cet avis. Peut-être l'un de ces histologistes examina-t-il la pièce alors qu'elle était déjà en partie altérée. Le doute qui résulte de ce double examen contradictoire est regrettable, On conçoit bien en effet tout l'intérêt qu'il y aurait à démontrer l'existence dans une tumeur tout à fait extra-osseuse de véritables concrétions chimiquement et histologiquement osseuses. Dans l'affirmative, la question se poserait de savoir si ces concrétions sont congénitales ou tardivement formées et le fait présenterait par suite un double intérêt, intérêt embryologique et intérêt pathogénique.

La composition chimique des dents, suivant la nature schisteuse ou calcaire du sol. **(In *Thèse* de Pol Nespoulous, Paris, 1905.)**

Il existe dans l'Aveyron deux populations rurales voisines et vivant dans des conditions sociales identiques, mais sur des sols de nature différente, et très inégalement éprouvées au point de vue de la fréquence et de la gravité de la carie dentaire, On devait se demander si l'on ne trouverait pas dans la composition des dents de ces deux populations la cause de cette dissemblance si marquée.

L'analyse a porté sur deux lots de dents choisies avec soin sur des sujets de la campagne ayant passé toute leur vie dans l'une ou l'autre de ces régions (Causses : calcaire; Segalas : schisteux), et nous avons cherché à éviter les causes d'erreur possibles en prenant pour chaque lot 3 échantillons qui ont été analysées séparément.

Il résulte de ces analyses qu'il n'y a pas de différence sensible dans la

minéralisation de ces deux sortes de dents. On peut en conclure que la carie dentaire n'est pas un phénomène de cause purement chimique, une simple dissolution des sels calcaires de la dent par les acides de la salive, mais qu'elle apparaît plutôt comme une altération organique, compliquée de réactions vitales propres à la dent. En somme, pour qu'il y ait carie, il faut qu'il y ait, comme pour la production de beaucoup d'autres maladies infectieuses, des causes prédisposantes générales, préparant l'organe au processus morbide par un état de dénutrition qui, ici, se traduit par une déminéralisation et une résistance amoindrie.

Sur l'utilité qu'il peut y avoir à examiner les urines aux diverses périodes de la journée, principalement chez les enfants et chez les adolescents. (En collab. avec Ch. Bidot. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XXVIII, 1er septembre 1908.)

Il est d'usage, quand on fait une analyse d'urines, de faire porter les recherches sur l'ensemble des urines de vingt-quatre heures. Cette pratique, indispensable quand il s'agit d'étudier la marche et l'intensité des phénomènes métaboliques qui s'accomplissent au sein de l'organisme, peut, dans quelques cas, présenter les plus graves inconvénients, conduire notamment le médecin à une erreur de diagnostic, et l'amener à instituer chez le malade un régime inapproprié à son état pathologique réel. Nous avons eu l'occasion d'observer un cas de cette nature, des plus typiques. Il s'agissait d'un cas d'albuminurie intermittente cyclique des adolescents qui avait été méconnu parce qu'on n'avait jamais pratiqué jusque-là que l'examen global des urines de vingt-quatre heures.

Sur une nouvelle réaction colorée des protosels de fer et sur quelques applications de cette réaction. (En collab. avec Ch. Bidot. *J. de Ph. et de Ch.*, 6e série, t. XXIX, p. 230, 1er mars 1909.)

Le fer est un métal si commun, sa présence dans la plupart des composés minéraux et dans un grand nombre de combinaisons organiques est un fait si fréquent, qu'on n'a pour ainsi dire jamais l'occasion de faire une analyse sans avoir à rechercher ce métal et à déterminer l'état sous lequel il se rencontre dans le composé analysé. Aussi bien, les caractères analytiques du fer sont si connus, et les circonstances dans lesquelles les chimistes ont eu à le rechercher ont été si nombreuses et si variées, qu'il apparaissait comme bien improbable qu'il put exister d'autres réactions du fer que celles qui étaient connues et depuis longtemps classiques,

Il n'en était pourtant rien puisque nous avons pu observer une nouvelle réaction colorée des protosels de fer. C'est en appliquant le réactif phosphotungstique à la recherche des peptones dans les urines que nous avons observé pour la première fois la nouvelle réaction colorée (magnifique coloration bleue). Il serait trop long d'entrer dans le détail du laborieux travail de ventilation auquel nous dûmes nous livrer avant d'arriver à la conviction que la réaction était due à un des éléments normalement éliminés par les urines, mais qui ne s'y trouvent qu'en quantité très faible, et que parmi ces éléments, seul le fer pourrait être mis en cause.

La réaction est d'une extraordinaire sensibilité : on peut l'observer avec une ou deux gouttes d'urine diluée dans 5 centimètres cubes d'eau distillée.

En présence de cette extraordinaire sensibilité nous avons tout de suite pensé que cette réaction pourrait rendre des services en médecine légale dans les cas où l'expert a à se prononcer sur la nature de certaines taches suspectes relevées sur des linges. De fait, lorsqu'un linge a été souillé avec de l'urine il suffit de toucher la tache avec une baguette de verre trempée dans le réactif phosphotungstique, puis de porter une goutte de lessive de soude sur le point déjà touché par le premier réactif pour voir immédiatement apparaître une magnifique tache bleue. Le réactif est encore susceptible d'autres applications ; il permet notamment la recherche directe du fer dans les eaux minérales qui en renferment les proportions les plus faibles.

La teneur en calcium du muscle cardiaque. Recherches faites sur le cœur du lapin et sur celui du chien. (En collab. avec E. Gley. *J. de Physiolog. et de Pathol. génér.*, n° 5, septembre 1910.)

La question du rôle des sels de chaux dans le fonctionnement du cœur a été posée de la façon la plus intéressante par les travaux de Busquet et Pachon. Ayant eu nous-mêmes à étudier un point de cette question, nous avons dû d'abord rechercher quelle est la teneur en chaux du muscle cardiaque.

I. — On trouvait dans la littérature peu de chiffres sur cette donnée de Statique chimique. De plus ces chiffres étaient discordants.

Dans une première partie de notre travail nous avons rappelé les principaux travaux faits sur cette question et donné les chiffres trouvés par les auteurs.

II. — Dans une deuxième partie nous avons fait l'examen des procédés de dosage employés.

Nous avons d'abord montré que le procédé employé par Lavrova ne peut que conduire à des résultats qu'il est impossible d'accepter.

Le procédé employé par Aloy, excellent quand le calcium ne se trouve qu'en présence des autres terres ou slcalis, présente ici une cause d'erreur. Les tissus animaux en effet sont riches en acide phosphorique et en fer, et quand on précipite par l'ammoniaque la solution chlorhydrique des cendres, le précipité de phosphate de fer, bien que se formant en liqueur encore très chlorhydrique, entraîne un peu de chaux dont il est extrêmement long et difficile de le débarrasser.

La méthode employée par Hugounenq, dans son travail classique sur la statique des éléments minéraux chez le fœtus humain, apparaît dans le cas qui nous occupe comme plus appropriée au dosage du calcium; elle n'est cependant pas d'une rigueur absolue parce que le sulfate de calcium qui se forme en liqueur chlorhydro-alcoolique entraîne toujours un peu de phosphate de fer.

Cette méthode nous a cependant paru susceptible d'une grande rigueur parce que, comme nous l'avons montré, il est assez facile de se débarrasser de l'acide phosphorique et du fer entraînés par le sulfate de chaux ou précipités en même temps que ce corps.

III. — En possession d'une méthode rigoureuse de dossge, nous avons procédé au dosage du calcium dans le muscle du lapin et dans celui du chien.

Pour les dosages dans le muscle cardiaque du lapin, nous sommes partis de 1 260 grammes de tissu provenant de 240 cœurs que nous avons divisés en trois lots, ainsi qu'il est indiqué dans le mémoire.

Le cœur du chien a été soumis aux mêmes opérations que celui du lapin.

Il résulte de nos analyses que la quantité de calcium contenue dans le muscle cardiaque du chien et du lapin est très faible, puisqu'elle paraît osciller entre 0 gr. 010 et 0 gr. 025 p. 100 de muscle frais.

Nous avons résumé en un tableau, de manière à ce qu'ils soient aisément consultés, les résultats numériques obtenus tant par nous que par les autres auteurs.

Recherche et fréquence de la glycosurie chez le vieillard, et en particulier chez le vieillard ayant des troubles respiratoires. (En collab avec Gastaldi. *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 25 novembre 1912.)

On sait qu'en mettant les animaux dans des conditions d'asphyxie partielle, c'est-à-dire dans des conditions susceptibles de provoquer des troubles respiratoires et circulatoires, on peut provoquer chez ces animaux l'apparition d'une glycosurie passagère et plus ou moins marquée. Il est d'ailleurs logique d'admettre *a priori* que les divers états, provoqués ou morbides, qui créent un

obstacle à l'oxygénation normale du sang, sont capables de déterminer de la glycosurie. Et de fait, la plupart des traités d'urologie signalent que l'on trouve souvent du sucre dans les urines des malades atteints de bronchite, d'asthme, d'emphysème, etc.

Les urines de tels malades réduisent fréquemment, en effet, la liqueur de Fehling; mais on sait qu'un certain nombre de substances autres que le glucose peuvent agir sur la liqueur de Fehling, et il y avait lieu de se demander si la réduction obtenue avec les urines de ces malades est bien due au glucose lui-même.

Nous avons fait des recherches sur 50 hommes et 50 femmes présentant tous des troubles respiratoires manifestes et de divers ordres, et dont l'âge allait de soixante à quatre-vingt-seize ans. L'examen des tableaux que nous avons publiés dans notre mémoire montre que chez les vieillards présentant des troubles respiratoires ou circulatoires, la glycosurie apparente, c'est-à-dire la réduction de la liqueur de Fehling par les urines, est un phénomène extrêmement fréquent, puisque nous l'avons observé 27 fois sur 50 cas chez l'homme et 17 fois sur 50 cas chez la femme. Mais si l'on prend la précaution de déféquer les urines par un procédé approprié, permettant d'éliminer les substances capables d'exercer une action réductrice plus ou moins nette sur la liqueur de Fehling, on constate que la glycosurie vraie, même chez les vieillards présentant des troubles respiratoires, est en vérité un phénomène beaucoup plus rare. Chez 50 vieillards hommes, nous n'avons, en effet, trouvé que 3 fois du glucose dans les urines; encore, l'un de ces 3 cas positifs est-il relatif à un diabète avéré, quoique ignoré de notre malade. Chez nos 50 malades femmes, nous n'avons trouvé qu'une seule fois du glucose dans les urines.

En résumé, il ne semble pas que, même chez le vieillard, les troubles respiratoires s'accompagnent aussi fréquemment qu'on pourrait le croire de glycosurie secondaire vraie. Pour établir la réalité de cette glycosurie secondaire, toujours légère, il ne suffit pas de constater une réduction plus ou moins nette de la liqueur de Fehling, il faut déféquer les urines par des procédés appropriés, c'est-à-dire susceptibles de ne laisser subsister dans les urines que le glucose proprement dit.

Sur le polymorphisme des cristaux de cholestérine. (*C. R. Soc. de Biolog.*, t. LXXXIII, n° 12, 27 mars 1920.)

Il est classique de dire que la cholestérine se présente sous deux aspects microscopiques différents, à savoir :

a) Sous forme de larges et minces tablettes rhombiques, qui est celle qu'elle revêt lorsqu'elle se dépose de ses solutions alcooliques.

b) Sous forme de longues aiguilles soyeuses et enchevêtrées; c'est sous cette forme qu'elle se dépose de ses solutions chloroformées ou éthérées.

Or, j'ai eu l'occasion de constater que dans certaines conditions la cholestérine pouvait se présenter sous un aspect tout à fait différent de ceux qui sont figurés dans les ouvrages de microscopie clinique, et tel que le montre la figure suivante :



Fig. XXIV.

On voit que quelques-unes de ces élégantes arborisations rappellent à s'y méprendre les formes microscopiques habituelles d'autres substances telles par exemple que la tyrosine ou l'hématoïdine.

Analyse d'une salive dans un cas de sialorrhée. (En collab. avec R. Clogne, *Soc. de Ch. Biol.*, 25 janvier 1921.)

Les travaux publiés jusqu'ici concernant l'examen chimique de la salive dans certains cas pathologiques sont peu nombreux. Nous avons eu l'occasion d'examiner un type de salive provenant d'un malade dont nous avons résumé l'observation dans notre travail. La sialorrhée, chez ce malade, était considérable. On trouvera dans notre note les résultats comparatifs de nos analyses et de celles des auteurs qui, avant nous, en avaient publié de semblables.

De l'emploi du fluorure ou du citrate de sodium comme agents anticoagulants dans l'opération du dosage du sucre du sang. (En collab. avec R. Clogne, *Soc. de Ch. Biol.*, 25 janvier 1921.)

Le dosage du sucre dans le sang est aujourd'hui une opération courante dans les laboratoires et, pour la comparaison des résultats obtenus par les différents chimistes, il est important que les diverses opérations que comporte la méthode soient aussi rigoureusement fixées que possible.

La méthode habituellement employée pour ce dosage est celle de Bertrand, et l'une des conditions indispensables pour obtenir des résultats rigoureux est d'opérer aussi rapidement que possible afin d'éviter la glycolyse. Pour rendre le sang incoagulable, certains chimistes emploient le fluorure de sodium; d'autres ont eu recours au citrate de sodium. Nous avons montré qu'avec ce dernier produit la glycolyse évolue avec une extrême rapidité, et qu'au bout de vingt-quatre heures il ne reste plus que des traces de glucose dans le sang.

Les gaz irritants et la fonction rénale. (*Bull. de la Soc. de Ch. Biolog.*, février 1921). (Voir p. 110).

IV

TRAVAUX CONCERNANT L'HYGIÈNE

Depuis ma nomination au Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (1907), j'ai pris une part très active aux travaux et délibérations de cette Haute Assemblée. J'ai été chargé d'étudier et de rapporter un grand nombre de questions intéressant soit l'Hygiène industrielle ou l'Hygiène alimentaire, soit la Prophylaxie, soit enfin la Législation médicale ou pharmaceutique. Quelques-unes de ces questions ont été pour moi l'occasion d'étudier sur place l'organisation et le fonctionnement de certaines industries, d'en relever les inconvénients tant au point de vue de l'Hygiène individuelle des ouvriers qui y sont employés, qu'au point de vue de l'Hygiène publique, et de proposer des modifications de nature à atténuer ou à faire disparaître ces inconvénients; d'autres m'ont amené à étudier expérimentalement certains des problèmes qu'elles soulèvent. Une analyse même succincte de toutes ces questions m'obligerait à de trop longs développements et je me bornerai à en donner l'énumération, ou du moins je n'en retiendrai que quelques-unes parmi les plus importantes.

Établissements insalubres, dangereux ou incommodes. Hydrocarbures; classement, projet de revision du décret du 19 mai 1873. (1er août 1910, *Recueil des actes officiels de l'Hygiène Publique*, t. XL.)

Enquête sur le degré de pollution et les procédés d'épuration applicables aux eaux résiduaires provenant des usines en fabrication d'extraits tannants. (Octobre 1910, *Recueil des actes officiels du Ministère de l'Agriculture*).

Établissements insalubres, dangereux ou incommodes. Acide arsénieux, classement. (20 février 1911, *Recueil des actes officiels de l'Hygiène Publique*, t. XLI.)

Emploi de l'acide sulfureux dans la vinification. (En collab. avec J. Ogier, *Annales des Falsifications*, n° 30, avril 1911).

Cette question, tant au point de vue économique qu'au point de vue hygiénique, est une des plus importantes qui se soient posées au cours de ces dernières années devant le Conseil supérieur d'Hygiène. Il s'agissait de dire :

1° Si la sulfitation des vins, dont l'usage en œnologie est fort ancien, était ou non une opération indispensable.

2° Si l'acide sulfureux, libre ou combiné, aux doses et sous la forme où il peut se rencontrer dans le complexe « Vin sulfité » est capable de déterminer des troubles fonctionnels ou subjectifs appréciables, témoignant que la consommation de pareils vins peut présenter des dangers pour la santé publique.

3° De faire, du point de vue chimique et physiologique, l'examen critique des travaux publiés sur cette question et, notamment, du travail entrepris par la « Commission bordelaise » sur l'initiative des syndicats de la Propriété et du Commerce de la Gironde.

4° De fixer enfin, le cas échéant, les quantités d'acide sulfureux libre, ou combiné, qui pourraient servir de base à l'élaboration d'un nouveau décret.

Dans notre travail, après avoir fait un historique complet de la pratique de la sulfuration et passé en revue les travaux des Physiologistes étrangers sur cette question, nous avons montré que les expériences de ces Physiologistes avaient été le plus souvent conduites dans des conditions fort éloignées de celles qui se trouvent réalisées dans la pratique, et que, du point de vue qui nous était soumis, il n'y avait pas lieu d'en tenir compte. Nous avons ensuite examiné au fond, la méthode ou les procédés adoptés par la Commission bordelaise pour arriver à la solution du problème tel qu'il se posait, et montré que, du point de vue de la méthode expérimentale, les travaux de cette Commission ne prêtaient à aucune critique sérieuse et que l'on ne pouvait dès lors qu'accepter les conclusions qui s'en dégageaient.

Ceci étant établi, nous avons examiné la question de savoir si les doses de 100 milligrammes de SO^2 libre et de 400 milligrammes de SO^2 total par litre, proposées par cette Commission, étaient bien celles qui devaient être retenues en vue de l'établissement d'un nouveau décret de réglementation.

Nous avons montré que quand on sulfitait un vin avec une dose déterminée d'acide sulfureux il n'était guère possible de prévoir quelle quantité de cet acide demeurerait libre et quelle quantité entrerait en combinaison. La composition chimique des moûts varie beaucoup, en effet, suivant les conditions climatériques qui ont présidé à la maturation, et la flore cryptogamique ou bactériologique de ces moûts ne varie pas moins sous les mêmes influences.

Or, c'est la composition chimique des moûts qui règle la quantité de SO^2 qui sera absorbée dans le temps, et c'est la nature de la flore qui détermine la modalité et l'intensité des fermentations. Et comme l'emploi de l'acide sulfureux a surtout pour but, d'une part de limiter à un degré convenable la fermentation alcoolique, et d'autre part de s'opposer à l'entrée en scène de fermentations secondaires nuisibles, il est impossible de définir rigoureusement les quantités d'acide sulfureux qui seront nécessaires pour mener à bien une opération correcte de vinification. Enfin, au point de vue de la préparation et de la conservation des vins, l'acide sulfureux libre étant seul opérant, c'est-à-dire seul actif et utile au point de vue de la suspension des processus fermentaires, on en peut conclure que seul il est capable d'atteindre l'activité vitale des organismes qui tiennent ces processus sous leur dépendance.

Les combinaisons aldéhydiques sulfitées étant sans action sur des organismes tels que les levures et les bactéries, il était bien permis de supposer que les organismes qui sont nos cellules devaient également être peu sensibles à ces mêmes combinaisons. C'est ce qu'avait laissé pressentir un empirisme déjà fort ancien, et c'est ce que confirme l'expérimentation physiologique. Et c'est dans les termes suivants qui non seulement résumaient bien notre pensée scientifique sur cette importante question, mais qui traduisaient en même temps notre opinion sur le rôle, en quelque sorte national, du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France, que nous avons demandé à la Haute Assemblée de se rallier à nos conclusions :

« Messieurs, ainsi que nous l'avons fait observer au début même de cette étude, la question sur laquelle vous êtes appelés à vous prononcer est d'une importance toute spéciale, puisqu'en même temps qu'elle soulève un délicat problème d'Hygiène, elle touche à des intérêts commerciaux considérables. Sans doute le premier souci de cette Assemblée doit être celui de la santé publique, mais toutes précautions étant prises à l'égard de cette dernière, le Conseil supérieur d'Hygiène ne peut se dispenser d'avoir égard aux grands intérêts économiques du pays; et dans une question aussi importante que celle qui lui est soumise, ce n'est qu'après une enquête approfondie qu'il peut se

prononcer contre certaines pratiques jugées indispensables à la bonne tenue de nos produits.

Il ne faut pas perdre de vue d'ailleurs que les progrès de l'hygiène dans un pays marchent de pair avec sa prospérité commerciale et industrielle et que, dès lors, tous les efforts qui sont tentés en vue du développement légitime de celle-ci ont nécessairement leur répercussion dans le domaine de l'hygiène publique.

Aussi est-ce avec cette double préoccupation que nous avons abordé l'étude que vous nous avez confiée

Les conclusions de ce Rapport ont été adoptées par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (3e section), dans sa séance du 27 mars 1911.

Flacons destinés à contenir des moutardes et produits à base de vinaigre; capsules métalliques plombifères. (3 juillet 1911.)

Deuxième rapport sur le même sujet. (29 janvier 1912.)

Troisième rapport sur le même sujet. (25 novembre 1912, *Recueil des actes officiels de l'Hygiène publique*, t. XLI.)

Établissements insalubres, dangereux ou incommodes; classement à attribuer à une usine pour la fabrication de sulfate d'ammoniaque, d'acides organiques et de sulfate de potasse. (Deux rapports : *Recueil des actes officiels de l'Hygiène publique*, t. XLII, 1913.)

Cette question est encore une des plus importantes qui soient venues devant le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France. L'industrie dont il s'agit présente, en effet, tant au point de vue scientifique qu'au point de vue économique, un intérêt de tout premier ordre, puisqu'elle a pour but la fermentation des divers résidus industriels et la récupération au profit de l'industrie chimique et de l'agriculture des produits ammoniacaux, des amines et des acides organiques qui prennent naissance au cours de cette fermentation.

Le Comité consultatif des Arts et Manufactures, et après lui le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France avaient d'abord admis le classement dans la troisième catégorie; mais soit que les prévisions théoriques des pétitionnaires aient été trop optimistes, soit que l'outillage aménagé en vue de l'application des procédés n'ait pas atteint du premier coup le degré de perfection

nécessaire pour la réalisation des opérations prévues, il était arrivé que ces opérations n'avaient pas été conduites dans les conditions d'inodoréité imposées par le classement primitivement adopté. De nombreuses plaintes s'étant élevées contre l'usine de Nesles, le ministre du Commerce et de l'Industrie avait dû soumettre à nouveau à l'examen du Comité consultatif des Arts et Manufactures et du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France la question du classement de cette usine et des usines similaires. Le premier s'était prononcé pour le classement en première catégorie, et le Conseil supérieur d'Hygiène s'appuyant sur l'avis des techniciens de la première assemblée était disposé à adopter les mêmes conclusions. C'était l'arrêt de mort d'une industrie présentant, ainsi que je l'ai dit, tant au point de vue scientifique qu'au point de vue économique une importance capitale.

Sur l'observation présentée par M. Bonjean, appuyée par le professeur Pouchet, et d'ailleurs conforme à mon opinion personnelle, à savoir qu'étant donné qu'il s'agissait d'une industrie nouvelle, en voie d'installation, il semblait prématuré, malgré les inconvénients signalés, de ranger cette industrie dans la première catégorie, alors qu'il était possible de prévoir, ou tout au moins de supposer, qu'une installation mieux étudiée permettrait peut-être d'éviter dans l'avenir les inconvénients signalés, la 3ᵉ section du Conseil supérieur décida de charger son rapporteur de se rendre à Nesles et de procéder sur place à une étude dont les résultats permettraient au Conseil de ne se prononcer qu'en parfaite connaissance de cause sur les faits de nature à justifier le classement de l'industrie nouvelle dans telle ou telle catégorie.

C'est en conformité de cette décision que j'ai pu étudier sur place le fonctionnement de l'usine de Nesles en vue des opérations de récupération des produits dont il a été parlé, et indiquer toute une série de modifications susceptibles de supprimer les graves inconvénients que présentaient ces opérations [1].

1. Si l'on considère qu'en Europe seulement la fabrication d'alcool atteint 18 millions d'hectolitres, et si l'on diminue ce chiffre de moitié pour en déduire les alcools provenant de la distillation de certains produits tels que la pomme de terre pour lesquels les procédés de récupération ne sont pas utilisables par suite de la pauvreté des eaux résiduaires, il reste encore une quantité de 9 millions d'hectolitres d'alcool dont les résidus étaient en grande partie perdus. Or on peut admettre qu'à chaque hectolitre d'alcool correspondent 5 kilogrammes d'azote dont 70 p. 100 peuvent être transformés par les procédés. C'est donc 31 500 000 kilogrammes qui pourraient être récupérés si le procédé devenait d'une application générale. En calculant le kilogramme d'azote à 1 fr. 50 (prix d'avant-guerre) c'est une somme de 47 250 000 francs qui s'échappait des cheminées des distilleries où l'on se bornait à calciner les vinasses pour la seule obtention de la potasse. Enfin il n'est peut-être pas inutile de rappeler que l'industrie qui nous occupe était de nature à affranchir en partie le marché français des marchés étrangers en ce qui concerne les engrais ammoniacaux et potassiques, et c'est assez dire son puissant intérêt agricole et économique. Les acides propionique et butyrique trouvent des utilisations dans la tannerie, la teinturerie, la fabrication du celluloïd, de la soie artificielle; les anhydrides propionique et butyrique, le propionate et le butyrate d'éthyle, la propione et la butyrone des emplois analogues à ceux de l'acétone pour la fabri-

Mesures prophylactiques applicables à l'exhumation des corps des personnes décédées soit sur le territoire français, soit en pays étranger en vue de leur transport en France, lorsque le décès est dû à une maladie transmissible ou contagieuse. (*Annales d'Hygiène publique*, n° de mars 1914 [1].)

Étude sur les conditions de reverdissage des épinards par le cuivre. (Conseil Supérieur d'Hygiène, 25 novembre 1913.)

Bouchons et stilligouttes métalliques. (*Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale*, juin 1914.)

Emploi de la naphtaline; inconvénients qui peuvent en résulter. (Conseil supérieur d'Hygiène, 30 mars 1914.)

Cette question est venue devant le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France à la demande du Conseil départemental d'Hygiène de l'Ardèche qui en avait lui-même été saisi à la suite d'accidents signalés par un médecin de la ville d'Annonay et survenus chez des personnes habitant une maison dont le rez-de-chaussée était occupé par un entrepôt de peaux et où se trouvaient également entreposées de grandes quantités de naphtaline.

Le Conseil d'Hygiène avait à répondre à deux questions :

1° La naphtaline se dédouble-t-elle en naphtol et oyxde de carbone? Dans quelles conditions et dans quelles limites le dédoublement peut-il s'effectuer?

2° La naphtaline est-elle nocive? dans quelles conditions et dans quelles limites sa toxicité est-elle à redouter?

La plupart des traités de toxicologie sont muets sur la nocivité de ce corps. Toutefois, en fouillant la littérature, on rencontre dans ce domaine un expérimentateur un peu inattendu, *Marcellin Berthelot*, qui n'avait pas dédaigné d'aborder un petit problème d'économie domestique. On peut lire, en effet, dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences un intéressant travail de l'illustre chimiste ayant pour titre : « *Quelques observations relatives à l'action des composés hydro-carbonés sur les microbes animaux et sur les insectes*, *et au rôle antiseptique*

cation des succédonés ininflammobles du celluloïd et des vernis à l'essance. L'acide butyriqne pur, coté en 1910, 25 à 30 francs la kilogramme pourroit être livré à l'industrie ou prix de 0 fr. 40. Le prix de la triméthylamine pourrait être calculé ou prix de l'ezote qu'elle renferme, tout comme s'il s'agissait de vulgaire sulfate d'ammoniaque, c'est-à-dire que le kilogramme de triméthylamine vaudrait seulement quelques sous alors que jusqu'ici la triméthylamine pure valait quelque chose comme 3 fr. 50 à 4 francs le gramme.

1. Commission composée de M. le professeur Thoinot, président, et de MM. Bordas, Grall, Ogier, Troussaint, Nattan-Lorrier, Rolants, Paul Roux et Richaud, rapporteur.

des agents oxydants oxydables[1]. » Il faut dire qu'une chambre haute de la station de chimie végétale de Meudon, en raison de sa situation isolée au sein de l'atmosphère, étant devenue un lieu de prédilection envahi chaque année par des centaines de diphtères et autres insectes de différentes espèces, qui avaient pris l'habitude d'y déposer leurs œufs, Marcellin Berthelot avait essayé de tous les moyens usuels pour arriver à se débarrasser de ces hôtes incommodes. Il avait notamment placé d'avance, au moment voulu, plusieurs centaines de grammes de naphtaline pure et pulvérulente sur toutes les surfaces disponibles de la pièce, mais n'avait réussi à obtenir aucune espèce de résultat avec ce produit. Et il concluait : « La naphtaline est demeurée d'ailleurs impuissante dans des essais faits en d'autres lieux et circonstances pour faire périr les vers et les larves vivantes ; tout au plus pourrait-on supposer que dans quelques cas l'odeur de la naphtaline et surtout de la naphtaline impure, aurait écarté certains insectes, ce qui n'a pas eu lieu lors des essais précédents. »

Quoi qu'il en soit, la littérature toxicologique étant muette sur la nocivité des vapeurs de naphtaline chez les animaux supérieurs, j'ai entrepris toute une série d'expériences sur ces animaux. Ces expériences m'ont amené à proposer au Conseil supérieur d'Hygiène publique de France de répondre comme suit aux questions posées par le Conseil départemental d'Hygiène de l'Ardèche :

1° Contrairement à ce qui a été avancé, la naphtaline ne se dédouble nullement au contact de l'air avec formation d'oxyde de carbone.

2° Les vapeurs de naphtaline, dans les conditions où elles se forment habituellement dans la pratique de la conservation des peaux, des vêtements ou des tentures, ne peuvent pas être considérées comme nocives au sens toxicologique du mot, mais comme simplement incommodes.

3° Le décret du 3 mai 1886 ayant rangé dans la 3° classe les dépôts de peaux sèches conservées au moyen de substances odorantes, il suffirait en l'espèce de demander aux autorités compétentes l'application des dispositions de ce décret pour remédier aux inconvénients qui ont été signalés par la Commission sanitaire d'Annonay,

Conclusions adoptées par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France le 30 mars 1914.

Enquêtes sur les conditions d'Hygiène des stations balnéaires des départements du Var, du Gard, des Bouches-du-Rhône, de l'Hérault, de l'Aude. (Conseil supérieur d'Hygiène publique, avril 1914[2].)

1. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXXXI, 1er, 7 décembre 1903.
2. Enquête faite en exécution des prescriptions de la Circulaire ministérielle du 18 juillet 1908.

Enquête sur la situation sanitaire de la commune de Saint-Jacques (Hautes-Alpes) et sur les mesures qu'il y aurait lieu de lui imposer en exécution des dispositions de la loi du 15 février 1902. (Juin 1914.)

Rapport sur la délivrance, en vue de la prophylaxie des maladies vénériennes, par les pharmaciens, sans ordonnance de médecin, d'une pommade de calomel au 1/3.

Rapport au sujet des modifications demandées par la Commission du Codex aux tableaux des substances vénéneuses[1]. (6 février 1920.)

Étude sur un procédé de vulcanisation pour la fabrication des tétines et sucettes. (En collab. avec M. Dimotri, 6 février 1920.)

Participation à la Conférence franco-américaine chargée d'étudier les mesures relatives au rapatriement aux États-Unis des restes des militaires américains inhumés en France dans l'ancienne zone des opérations.

Rapport sur un projet de Loi portant modification de l'article 32 de la Loi du 21 Germinal an XI sur l'exercice de la pharmacie; délivrance par les pharmaciens, sans ordondance de médecins, de certaines préparations[2]. (Conseil supérieur d'Hygiène, novembre 1920.)

Cette question est, dans le domaine législatif, une des plus importantes qui soient venues devant le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France. Le projet de Loi dont il s'agit soulève, en effet, toute une série de problèmes qui n'intéressent pas seulement, comme on pourrait le croire, les conditions matérielles d'exercice de la pharmacie et de la médecine, mais qui les dépasse de beaucoup pour s'élever jusqu'aux conditions morales mêmes qui doivent demeurer à la base de l'exercice de ces deux professions. Or, il faut avoir le courage de le dire, ces conditions morales sont menacées et ce n'est pas seulement le public qu'il faut protéger contre le remède secret, contre la réclame éhontée qui se cache dans certains édicules publics, ou qui, cyniquement, s'étale au grand jour de nos grands quotidiens, c'est aussi la profession pharmaceutique et la profession médicale.

Ce n'est pas en modifiant la loi de Germinal qu'on atteindra ce double but; c'est une modification plus large qui s'impose; c'est, pour mieux dire, une loi nouvelle, plus claire, plus large, plus précise, plus sévère au besoin dans ses sanctions que la loi de Germinal.

1. Au nom d'une Commission composée de M. le professeur Pouchet, président, Gautier, Imbart de la Tour, Jules Renaud, Richaud, rapporteur.
2. Au nom d'une sous-commission composée de M. le professeur Pouchet, président, et de MM. Gautier, Imbart de la Tour, Dr J. Renault; Richaud, rapporteur.

C'est de ce point de vue que je me suis surtout inspiré dans la rédaction de ce rapport et dans la discussion qui a suivi sa lecture. La sous-commission ayant bien voulu s'y rallier nous avons demandé au Conseil de vouloir bien adopter les conclusions suivantes :

« Une loi visant la délivrance de certains médicaments, par les pharmaciens, sans ordonnance médicale est inséparable de l'organisation d'un régime légal applicable aux spécialités pharmaceutiques.

« La Commission de l'Hygiène publique de la Chambre des députés étant actuellement saisie d'une proposition de loi sur l'exercice de la pharmacie, le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France estime qu'il y a lieu de renvoyer à cette Commission le projet ci-dessus, en attirant l'attention du Parlement sur la nécessité de compléter ce projet pour les dispositions suivantes :

« 1° Les médicaments préparés pour la vente au consommateur et livrés sous cachet aux pharmaciens doivent porter une étiquette indiquant le nom, le domicile et la qualité de pharmacien français du fabricant, ainsi que le nom et la dose de toutes les substances entrant dans leur composition ; les noms doivent être inscrits en langage usuel à l'exclusion de toute formule chimique,

« 2° Toute marque de fabrique ou de commerce appliquée à un médicament doit être la propriété exclusive d'un pharmacien ou d'une société ayant capacité légale pour exploiter le produit ;

« 3° Les annonces mensongères ou ayant un caractère immoral sont interdites. »

Deuxième rapport sur les modifications à apporter au décret du 14 septembre 1916 sur les substances vénéneuses. (2 novembre 1920.)

Des conditions à imposer pour la fabrication des cercueils destinés à l'exhumation et au transport des corps des militaires décédés pendant la guerre dans l'ancienne zone des opérations militaires. (En collab. avec M. le Dr Bordas, 14 octobre 1920.)

De l'emploi de la glycérine dans la fabrication des liqueurs[1]. (2 novembre 1920.)

Des conditions à imposer pour la fabrication des cercueils destinés à l'exhumation et au transport des corps des personnes décédées pendant la guerre dans les diverses parties du territoire autres que la zone des opérations militaires. (En collab. avec M. le Dr Bordas. 28 octobre 1920.)

1. Commission composée de M. le professeur Pouchet, président et rapporteur, et de MM. Henri Labbé et Richaud.

V

TRAVAUX DE GUERRE

J'ai dit dans les premières pages de cet exposé qu'ayant eu l'honneur de diriger pendant toute la durée de la guerre l'ambulance 6/8 il ne m'appartenait pas de dire ce qu'avait été cette ambulance, ce qu'elle avait fait dans les diverses situations où les événements l'avaient placée, mais que je considérais comme un devoir de rappeler l'active et dévouée collaboration de ceux qui la composaient et qui, presque tous, lui sont demeurés attachés jusqu'à la fin des hostilités.

De l'ambulance elle-même je dirai seulement qu'elle a rempli successivement tous les rôles qu'une ambulance peut éventuellement être appelée à remplir dans une guerre comme celle que nous avons connue : poste de secours, ambulance divisionnaire, ambulance de corps, ambulance d'armée, ambulance d'étapes; et que, quelles que soient les conditions dans lesquelles elle a été appelée à fonctionner, notre premier souci — et quand je dis notre, je veux parler du souci collectif de tout le personnel de l'ambulance — notre premier souci a d'abord été celui d'une organisation matérielle susceptible de procurer aux malades ou aux blessés le maximum de bien-être, de confort et de repos compatibles avec les circonstances, puis de répartir les services de manière à tirer le maximum de rendement du maximum de compétences; enfin d'utiliser dans toute la mesure où cela était possible, au profit de la clinique, les ressources du laboratoire. Et c'est ainsi que dès les premiers mois de la guerre, l'ambulance 6/8 possédait déjà un embryon de laboratoire : un microscope, une étuve à pétrole, quelques tubes de gélose, quelques colorants.

Puis chacun s'ingénia à faire venir quelques instruments ou appareils personnels, si bien que, dès le milieu de 1915, l'ambulance était en état de pouvoir monter en quelques heures, partout où elle se trouvait, un laboratoire de bactériologie et un laboratoire de chimie pourvus d'un matériel réduit, certes, à sa plus simple expression, mais suffisant, cependant, pour permettre la plupart des opérations cliniques utiles au diagnostic, voire à des recherches scientifiques. Je donnerai ici la liste des travaux et publications faites par mes collaborateurs ou par moi-même au cours de la guerre, et je reproduirai aussi un certain nombre de documents ou de données statistiques rassemblés en vue d'un projet de « l'Histoire d'une ambulance de 1914 à 1919 » que nous nous étions proposés d'écrire E. Joltrain et moi.

1915

E. Joltrain. ***Fièvre typhoïde et diphtérie.*** *Soc. Méd. de Nancy*, 9 juin 1915.

— ***Fièvre typhoïde et diphtérie.*** *Soc. Méd. des Hôp.*, 19 novembre 1915.

1916

Bonnel et Joltrain. ***Méningite cérébro-spinale latente.*** *Soc. Méd. Hôp.*, 21 janvier 1916.

E. Joltrain. ***Artérite typhoïdique.*** Réunion Méd.-chir. de la VIIe armée, février 1916.

Bonnel, Joltrain et Tauflieb. ***Petite épidémie de dysenterie bacillaire observée dans la zone des armées pendant l'été 1915.***

E. Joltrain et A. Richaud. ***45 cas de méningite cérébro-spinale observés dans une ambulance du front.*** *Arch. de Méd. et de Pharm. militaires*, n° 5, mars 1916.

E. Joltrain et Petitjean. ***Pleurésies paratyphoïdiques.*** *Arch. de Méd. et de Pharm. militaires*, 5 août 1916

1917

E. Joltrain. ***Camptocormie et paraplégie consécutives à ensevelissement par éclat d'obus. Considérations sur l'action du choc émotif.*** *Soc. Méd. Hop.*, 2 mars 1917.

— ***Tétanos tardif, forme chronique. Guérison.*** *Soc. Méd. de Nancy*, mars 1917.

— ***Lèpre mixte à prédominance tuberculeuse.*** *Soc. Méd. de la VIIIe armée*, 5 juin 1917.

Butterlin et E. Joltrain. ***Sporotrichose chez un Sénégalais.*** *Soc. Méd. de la VIIIe armée*, 5 juin 1917.

Joltrain, Paul Laurens et Petitjean. ***Examen du larynx chez des malades suspects de bacillose.*** *Soc. méd. de la VIIIe armée*, 5 juin 1917.

A. Richaud. ***Enquête et rapport sur les conditions d'hygiène des enfants assistés des communes des départements de la Meuse et de Meurthe-et-Moselle comprises dans le secteur occupé par la VIIIe armée.***

— ***Enquête et rapport sur l'épidémie de diphtérie de Liffol-le-Grand (Meuse) et sur les mesures prophylactiques à prendre en vue d'enrayer cette épidémie.***

A. Richaud. ***Enquête et rapport sur l'épidémie de diphtérie sévissant au centre d'instruction des chasseurs d'Épinal et sur les mesures prophylactiques à prendre en vue d'enrayer cette épidémie.***

— ***Enquêtes et rapports sur les conditions hygiéniques et l'état sanitaire des cantonnements du secteur devant être occupés par l'armée américaine.***

1918

A. Richaud. ***Les gaz irritants et la fonction rénale.*** (Travail présenté à l'Académie de Médecine par le Professeur Pouchet. Séance du 30 avril 1918.)

A l'époque où nous avons entrepris ce travail, Achard et Flandin[1] avaient déjà donné une très bonne description clinique et expérimentale de la nature et de l'évolution des accidents causés par les divers gaz lacrymogènes, suffocants ou asphyxiants. Gouget[2], de son côté, avait fait connaître l'influence que les gaz irritants pouvaient avoir sur les tuberculeux et rapporté l'exemple d'intoxiqués chez lesquels la vague de gaz lacrymogènes et vésicants avait réveillé des lésions tuberculeuses latentes presque guéries. Des effets de même ordre avaient été observés par tous ceux qui avaient eu l'occasion de recevoir dans leur formation des intoxiqués par les gaz.

Parmi les accidents ou complications décrits jusqu'alors il ne semblait pas cependant que l'on se fût préoccupé de ceux que l'on peut voir survenir du côté de l'appareil rénal : tout au plus avait-on enregistré qu'à l'autopsie d'hommes morts plus ou moins rapidement d'intoxication par les gaz chlorés, les reins avaient été trouvés congestionnés, avec des réseaux vasculaires se dessinant à la coupe.

Ayant eu l'occasion de recevoir à notre ambulance, dans la période d'août 1917 à janvier 1918, un très grand nombre d'intoxiqués, il nous avait semblé intéressant d'examiner systématiquement ces malades au point de vue rénal. N'avaient été retenus en vue de ces recherches que ceux qui, tout en étant touchés à des degrés divers, présentaient tous, néanmoins, un ensemble symptomatique témoignant d'une atteinte assez sérieuse : signes pulmonaires, conjonctivite avec photophobie, laryngite, brûlures accompagnées ou non de cette sorte d'érythème particulier, livide, violacé, scarlatiniforme dont les caractères sont bien connus.

L'exploration rénale était faite à la fois par la méthode de la perméabilité rénale aux colorants et par la détermination de la constante d'Ambard. Ces

1. Thérapeutique des intoxications par les gaz. (Inspection des études et expériences chimiques, 4 juillet 1916.)
2. Académie de Médecine, séance du 19 février 1918.

recherches ont abouti à cette conclusion, que l'intoxication par les gaz peut avoir une répercussion rénale se traduisant par une albuminurie généralement transitoire, s'accompagnant d'une diminution également transitoire de la perméabilité rénale. Chez les malades atteints il n'existait dans les jours qui ont précédé l'intoxication aucun symptôme d'une infection aiguë permettant d'expliquer l'albuminurie, mais on retrouvait dans le passé clinique d'un certain nombre d'entre eux une maladie infectieuse telle que la fièvre typhoïde, ou une fièvre éruptive, si bien, qu'au point de vue pathogénique, la question se pose de savoir si les troubles de la fonction rénale présentés par ces hommes à l'occasion de l'intoxication ont été le fait d'une débilité rénale antérieure ou si, au contraire, c'est l'intoxication elle-même qui en a été la cause essentielle.

DOCUMENTS

I

UNE ANNÉE DE FONCTIONNEMENT SUR LE FRONT D'UNE AMBULANCE TRANSFORMÉE EN HOPITAL TEMPORAIRE DE CONTAGIEUX ET DE MALADES INÉVACUABLES.

Le 24 octobre 1914, l'ambulance 6 du 8ᵉ Corps était chargée de venir établir un hôpital de contagieux dans les locaux abandonnés d'une caserne d'une petite ville du front[1]. C'était l'époque où, depuis une quinzaine de jours, arrivaient en grand nombre dans les dépôts d'éclopés des hommes présentant un syndrome qui ne laissait guère de doute sur le diagnostic de fièvre typhoïde. L'épidémie s'étant manifestée sur toute l'étendue du front avec une intensité variable, les services d'évacuation avaient été rapidement embouteillés; de plus, beaucoup de ces malades étaient inévacuables, leur transport en chemin de fer à de longues distances pouvant avoir les plus graves conséquences[2]. Il importait donc d'improviser et d'installer au plus tôt, dans la zone même de

1. Commercy.
2. Des nécessités créées par des événements militaires devaient nous en donner quelques mois plus tard la triste expérience. La ville, durant une certaine période, était journellement bombardée; un obus tombé sur un bâtiment de la caserne, ayant tué dix-neuf hommes, toute une chambrée; le Service de santé nous donna un ordre impératif d'évacuation. Les résultats de cette évacuation furent lamentables.

l'armée des hôpitaux temporaires destinés à recevoir les malades inévacuables. Notre ambulance avait reçu pour mission d'installer une centaine de lits; mais, dès le 26 octobre ces lits étaient occupés et les malades continuaient à affluer. Nous dûmes en toute hâte aller prendre possessions de lits abandonnés dans les casernes de deux petites villes voisines rendues inhabitables par les bombardements, et rechercher sur place tout le matériel que le Service de santé était dans l'impossibilité de nous fournir[1]. Moins de deux mois plus tard nous avions installé 870 lits [2].

C'est l'histoire d'une ambulance immobilisée dans ces conditions, ses moyens d'installation, son fonctionnement, les résultats obtenus, que j'ai écrite avec Joltrain; je me bornerai à en extraire quelques documents statistiques.

II

STATISTIQUE GÉNÉRALE DES CAS OBSERVÉS

(de fin octobre 1914 à janvier 1916).

Pour donner une idée aproximative de l'état sanitaire, sur le front, de nos troupes en campagne durant cette période, nous ne saurions mieux faire que de reproduire la statistique générale[3] de notre ambulance pendant un peu plus d'une année de fonctionnement dans les conditions ci-dessus résumées :

Nombre de passagers.	7 847
Nombre de malades traités.	11 673
Total.	19 520

1. Nous n'avions à notre disposition que le matériel d'une ambulance qui, on le sait, merveilleusement adapté aux besoins de la chirurgie, ne possède, en fait, aucun matériel hospitalier proprement dit. Nous avons trouvé heureusement, autant de la part de nos chefs du Service de santé ou du commandement, que de la part des autorités civiles, des concours sans lesquels tous nos efforts eussent été inefficaces.

2. L'ambulance 6/8 a été citée tout entière à l'ordre du jour du Service de santé du 8e Corps par décision du 16 octobre 1915 avec les motifs suivants : L'ambulance 6/8, dont tout le personnel...... a rivalisé de courage et de dévouement en fonctionnant sous le feu de l'ennemi au début de la campagne, puis en affrontant depuis un an les dangers de la contagion dans un hôpital organisé de toutes pièces sur le front et où cette formation a rendu des services absolument exceptionnels.

3. Dans cette statistique, nous n'avons fait figurer ni le chiffre des blessés, ni celui des affections syphilitiques, dont le nombre élevé nécessita, à un moment donné, la création d'un service spécial.

RÉPARTITION DES CAS PAR MALADIES.

1° *Fièvre thypoïde :*

Confirmées par le sérodiagnostic ou l'hémoculture	2 250	4 159
Paratyphoïdes (cas confirmés)	1 909	
Embarras gastriques ou courbatures fébriles. . 3 197		
Dans ce groupe on peut approximativement compter, d'après les signes cliniques :		
Fièvre typhoïde	1 200	3 937
Paratyphoïde	1 800	
Divers	937	

2° *Autres maladies infectieuses et diverses :*

Diphtérie	796
Oreillons	336
Scarlatine	84
Érysipèle	104
Dysenterie	282
Méningite cérébro-spinale	43
Angine	1 183
Bronchite	175
Pneumonie	155
Affections pulmonaires de nature indéterminée (broncho-pneumonie, grippe, etc.)	53
Pleurésies	66
Rhumatisme articulaire aigu	310
Néphrites aiguës	33
Ictères	17
Affections du système nerveux	20
Total	11 673

E. Joltrain a eu l'occasion de développer ailleurs, du point de vue clinique, les données générales qui se dégagent de cette statistique; à plusieurs reprises aussi il a insisté sur l'allure souvent très particulière, revêtue par quelques-unes des maladies qui y figurent; et à ce propos, je rappellerai que c'est notre ambulance qui, la première, a signalé une association microbienne (fièvre typhoïde et diphtérie) dont l'importance n'a pas tardé à s'imposer à tous [1]. Je me bornerai

1. E. Joltrain, Fièvre typhoïde et diphtérie. Soc. méd. de Nancy, 9 juin 1915.

donc à retenir ici de cette étude quelques points plus particulièrement importants, soit au point de vue épidémiologique, soit au point de vue prophylactique.

1. *Fièvre typhoïde.* — Lorsqu'on examine la statistique générale qui précède, on est tout de suite frappé du nombre véritablement considérable de malades atteints de fièvre typhoïde ou paratyphoïde traités à l'ambulance de fin

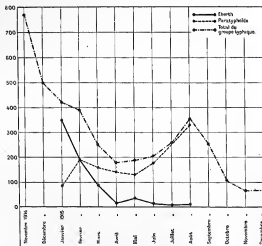


Fig. XXV. — Graphique par mois des maladies typhoïdiques avec la décomposition en eberthiennes et paratyphoïdiques [1].

octobre 1914 à janvier 1916; et lorsqu'on pense que sur tout le front, peut-être d'ailleurs avec des proportions variables, on a pu observer les mêmes faits, on se rend compte de l'intensité de l'épidémie qui a régné sur nos troupes en campagne durant les premiers mois de la guerre.

Mais il suffit aussi de jeter un coup d'œil sur le graphique (fig. XXV) pour constater aussi la forme décroissante de la courbe des affections typhi-

1. La distinction entre les deux groupes n'a été faite que de janvier à septembre 1915.

ques. Cette descente de la courbe, pourrait-on dire, marche de pair avec l'application de la vaccination, et dès le mois d'avril ou mai on peut considérer comme éteinte l'épidémie de fièvre typhoïde; les quelques cas qui surviennent encore en mai, juin, juillet et août sont observés, ou chez des sujets ayant

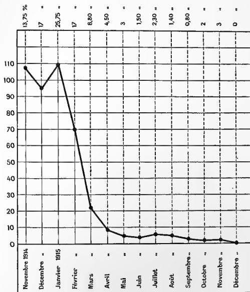


Fig. XXVI. — Courbe de la mortalité par affections typhoïdiques et par mois, observée à l'Ambulance 6/8, avec pourcentage[1].

échappé à la vaccination, ou chez des sujets ayant reçu des doses insuffisantes de vaccin.

Les affections parathyphoïdes disparaîtront d'ailleurs à leur tour, un peu plus tard, quand sous les efforts de Widal on aura enfin imposé à l'armée les revaccinations à l'aide d'un vaccin mixte. Aussi bien la gravité décroissante des

1. La mortalité si élevée observée au mois de janvier doit surtout être attribuée à la coexistence à cette époque chez un grand nombre de sujets de la fièvre typhoïde et de la diphtérie.

affections typhoïdiques ressort aussi clairement que possible du tableau de la mortalité aux différents mois (fig. XXVI).

2. *Diphtérie.* — C'est la diphtérie qui vient sur la statistique immédiatement après la fièvre typhoïde. L'épidémie a présenté un caractère assez sérieux dans tout le secteur. Grâce à la sérothérapie intensive le nombre des décès, cependant, a été relativement faible (2,13 p. 100). Les laryngites diphtériques ont été assez rares.

3, *Rougeole.* — Caractère assez bénin. Quelques cas de mort dus à des bronchopneumonies. On a pu noter la coexistence de la rougeole et de la diphthérie, à la même époque où se manifestait l'association morbide typhoïde-diphtérie.

4. *Scarlatine.* — Ne s'est montrée qu'à l'état endémique.

5. *Oreillons.* — Nombreux cas ayant presque toujours évolué sans complications. Quelques orchites, un assez grand nombre de syndromes méningés frustes, une pancréatite ourlienne observée dans le service de E. Joltrain.

6. *Dysenterie.* — Nombreux cas au début de la campagne. Disparaît

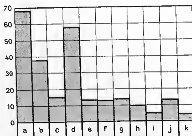


Fig. XXVII. — Courbe des cas de dysenterie observés par régiments.

entièrement pour reparaître en juillet 1915. Cinq cas seulement de dysenterie amibienne (fig. XXVII et XVIII).

7. *Méningite-cérébro-spinale.* — J'ai fait avec E. Joltrain[1] une étude très

1. A propos de 45 cas de méningite cérébro-spinale observée dans une ambulance du front (*Arch. de Médecine et de Pharmacie militaires*, t. LXV, n° 5, mai 1916).

complète de tous les cas de méningite-cérébro-spinale qui se sont produits

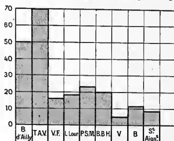


Fig. XXVIII. — Courbe des cas de dysenterie observées dans les différentes tranchées ou les divers cantonnements.

dans le secteur occupé par le 8e Corps (45 cas), et nous croyons pouvoir

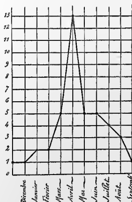


Fig. XXIX. — Courbe des cas observés par mois.

affirmer que ce chiffre peut représenter la totalité des cas qui se sont produits dans un secteur déterminé. Ce secteur ayant toujours été occupé par le même

corps d'armée on peut considérer que ce chiffre représente la totalité des cas qui se sont produits sur une moyenne de 80 000 hommes.

Nous avons recherché si certains régiments du corps d'armée avaient été particulièrement touchés; or, à part deux d'entre eux qui semblent avoir été plus frappés que les autres, tous ont à peu près une moyenne identique.

Au point de vue épidémiologique on peut noter que c'est au moins d'avril (fig. XXIX) que nous avons observé le plus grand nombre de cas; or, c'est à cette époque qu'arrivèrent de nouvelles recrues venues du dépôt.

Du point de vue *thérapeutique* nos observations ont apporté une nouvelle confirmation aux règles édictées par Netter; et certaines d'entre elles prouvent qu'on peut ne pas désespérer, en employant de fortes doses de sérum, d'obtenir la guérison, même dans les cas les plus prolongés : nous sommes allés dans un cas jusqu'au chiffre en apparence considérable de 520 centimètres cubes après vingt-deux ponctions successives.

TABLE DES MATIÈRES

1280-20. — Coulommiers. Imp. Paul BRODARD. — 3-21.